

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-500284  
(P2008-500284A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/75</b> (2006.01)	C07D 213/75	4C023
<b>A61K 31/44</b> (2006.01)	A61K 31/44	4C055
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	C07D 401/12	4C063
<b>A61K 31/4709</b> (2006.01)	A61K 31/4709	4C086
<b>A61K 31/4439</b> (2006.01)	A61K 31/4439	4C206
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 261 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-513296 (P2007-513296)	(71) 出願人	391015708 プリストル-マイヤーズ スクイブ カン パニー
(86) (22) 出願日	平成17年5月11日 (2005.5.11)		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月15日 (2007.1.15)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101 54 ニューヨーク パーク アベニュー 345
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/016422	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(87) 國際公開番号	W02005/113511	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(87) 國際公開日	平成17年12月1日 (2005.12.1)	(74) 代理人	100076521 弁理士 坪井 有四郎
(31) 優先権主張番号	60/570,288		
(32) 優先日	平成16年5月12日 (2004.5.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/665,817		
(32) 優先日	平成17年3月28日 (2005.3.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	11/126,915		
(32) 優先日	平成17年5月10日 (2005.5.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血栓症の治療に有用な P 2 Y 1 レセプターのウレアアンタゴニスト

## (57) 【要約】

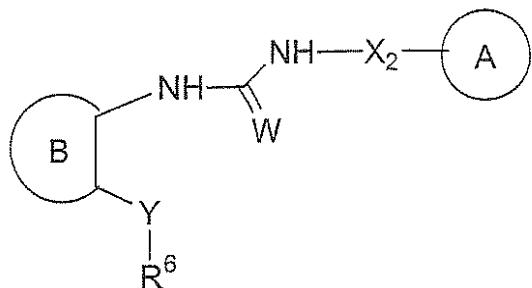
本発明は、新規なピリジルウレアまたはフェニルウレア、並びにそれらの類縁体を提供し、それらはヒト P 2 Y<sub>1</sub> レセプターの選択的なインヒビターである。本発明はまた、該化合物の様々な医薬組成物、並びに P 2 Y<sub>1</sub> レセプター活性の変性に応答性である疾患の処置方法をも提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 (I):

## 【化 1】

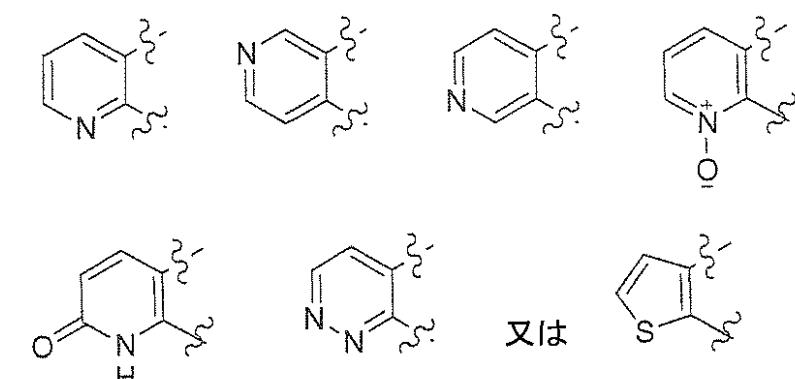


(I)

[式中、環 A は、0-5 個の R<sup>1</sup> で置換された C<sub>6-10</sub> のアリール、または炭素原子および N、NR<sup>1</sup>、O、および S(0)p から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなる 5-~10-員のヘテロ環であり、該ヘテロ環は 0-5 個の R<sup>1</sup> で置換されている；

環 B は、0-3 個の R<sup>7</sup> で置換され、そして式：

## 【化 2】



から選ばれる；

W は O または S；

X<sub>2</sub> は - (C R<sup>1-6</sup> R<sup>1-7</sup>)s - 、または - (C R<sup>1-6</sup> R<sup>1-7</sup>)t C(O)(C R<sup>1-6</sup> R<sup>1-7</sup>)r - ；

Y は O、S、NH、-O-C(=O)-R<sup>1-8</sup>-R<sup>1-9</sup>-、-C(=O)-C(=O)-R<sup>1-9</sup>-、または -C(=O)-N-H-；  
 R<sup>1</sup> は、それぞれ独立して、=O、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SiMe<sub>3</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C(=O)R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C(=O)NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-C(=O)NR<sup>1-4</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)tN<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-OC(=O)NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>1-4</sup>C(=O)NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>1-4</sup>C(=O)R<sup>d</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>1-4</sup>C(=O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>1-4</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)nC(=O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>1-4</sup>CO(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)nOR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)r-CR<sup>1-3</sup>(=NOR<sup>c</sup>)、-S(0)p NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>1-4</sup>S(0)p NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-NR<sup>1-4</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>1-4</sup>S(0)pR<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>1-8</sub> アルキル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>2-8</sub> アルケニル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>2-8</sub> アルキニル、0-5 個の R<sup>b</sup> で置換された -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-13</sub> 炭素環、または -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子および N、NR<sup>1-1</sup>、O、および S(0)p から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなり 0-5 個の R<sup>b</sup> で置換されている；

あるいは、隣接する 2 個の炭素原子上の 2 個の R<sup>1</sup> がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子および N、NR<sup>1-1</sup>、O、および S(0)p から選ばれる 0-3 個の追加ヘテロ原子および 0-2 個のカルボニル基からなる 5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は 0-4 個の R<sup>b</sup> で置換されている；

10

20

30

40

50

$R^6$  は、0-3 個の  $R^{6-a}$  で置換された  $-(CR^fR^f)_n$ -フェニルまたは0-3 個の  $R^{6-a}$  で置換された  $-(CR^fR^f)_n$ -ピリジル；

$R^6$  は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4} \text{アルキル})_3$ 、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキルオキシ、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ-、 $C_{1-4}$ アルキルチオ-、 $C_{1-4}$ アルキル-C(O)-、 $C_{1-4}$ アルキル-O-C(O)-、 $C_{1-4}$ アルキル-C(O)NH-、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0-2個の $R^e$ で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)r-5-10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の $R^e$ で置換されている；

あるいは、隣接する原子上の2個のR<sup>6a</sup>がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている：

$R^7$  は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-NR<sup>1-4</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)pNR<sup>1-2</sup>R<sup>1-3</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-3個のR<sup>b</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5-~10-員ヘテ口環で、該ヘテ口環は炭素原子およびN、NR<sup>7b</sup>、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテ口原子からなり0-3個のR<sup>b</sup>で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個のR<sup>7</sup>が炭素原子およびO、N、NR<sup>7b</sup>、およびS(0)pから選ばれる0-3個のリングヘテロ原子からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>7c</sup>で置換されている；

$R^7$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-C(0)(C_{1-4}$  アルキル)、 $-C(0)$  フェニル、 $-C(0)$  ベンジル、またはベンジル；

$R^7$  は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、0-3個の $R^b$ で置換されたフェニル、または0-3個の $R^b$ で置換されたベンジル：

$R^1$  は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-4}$ アルコキシ、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-1個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルケニル、0-1個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルキニル、-C(0)( $C_{1-6}$ アルキル)、-C(0)( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、-C(0)( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{6-10}$ アリール)、-C(0)( $CH_2$ ) $n$ (5-~10-員ヘテロアリール)、-C(0)O( $C_{1-8}$ アルキル)、-C(0)O( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、-C(0)O( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{6-10}$ アリール)、-C(0)O( $CH_2$ ) $n$ (5-~10-員ヘテロアリール)、-C(0)O( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{1-4}$ アルキル)、-C(0)NH( $C_{1-8}$ アルキル)、-C(0)NH( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、-C(0)NH( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{6-10}$ アリール)、-C(0)NH( $CH_2$ ) $n$ (5-~10-員ヘテロアリール)、-S(0) $_2$ ( $C_{1-8}$ アルキル)、-S(0) $_2$ ( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{3-6}$ シクロアルキル)、-S(0) $_2$ ( $CH_2$ ) $n$ ( $C_{6-10}$ アリール)、-S(0) $_2$ ( $CH_2$ ) $n$ (5-~10-員ヘテロアリール)、-( $CR^fR^f$ ) $r$ - $C_{3-10}$ 炭素環、または-( $CR^fR^f$ ) $r$ -5-~10-員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は0-2個の $R^b$ で置換されており、該ヘテロアリールおよびヘテロ環は0-2個の $R^b$ で置換され、炭素原子およびN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる：

$R^1$  は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}$  アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{6-10}$  アリール)、 $-C(O)(CH_2)_n(5-~10-$  員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $-C(O)OCH_2(C_{6-10}$  アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)OCH_2(5-~10-$  員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)(C_{6-10}$  アリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)(5-~10-$  員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nC(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)O(C_{6-10}$  アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)O(5-~10-$  員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{6-10}$  アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(5-~10-$  員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_tOC(O)NH(C_{1-6}$  アルキル)、 $-(CH_2)_tO$

$C(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_tOC(O)NH(5-~10-$ 員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)n(5-~10-$ 員ヘテロアリール)、 $-(CR^fR^f)n-(C_{6-10}$ アリール)、または $-(CR^fR^f)n-5-~10-$ 員ヘテロアリール；ここに該アルキルおよびアリールは0-2個のR<sup>g</sup>で置換されており、該ヘテロアリールは0-2個のR<sup>g</sup>で置換され、炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる；

R<sup>13</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニル；

あるいは、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>が同じ窒素原子に結合しているときは、互い結合して、炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-2個の追加のヘテロ原子からなる5-~10-員ヘテロ環を形成しており；

R<sup>14</sup>、それぞれ独立して、H、0-2個のR<sup>14a</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0-2個のR<sup>14a</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>14a</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル、0-3個のR<sup>g</sup>で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-~10-$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR<sup>g</sup>で置換されている；

R<sup>14a</sup>、それぞれ独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、OR<sup>f</sup>、Cl、F、Br、I、=O、CF<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、または-S(0)pR<sup>f</sup>；

R<sup>16</sup>、それぞれ独立して、H、F、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル、または0-2個のR<sup>b</sup>で置換された $-(CH_2)r$ -フェニル；

R<sup>17</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニル；

あるいは、同じ炭素原子に結合しているR<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、互い結合して、炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

あるいは、隣接する原子に結合している2個のR<sup>16</sup>が、互い結合して、炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、H、F、またはC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、H、OH、-C(O)OR<sup>f</sup>、またはC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sup>a</sup>は、それぞれ独立して、F、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(0)pNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、0-3個のR<sup>e</sup>で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-~10-$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR<sup>e</sup>で置換されている；

R<sup>b</sup>は、それぞれ独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)r-OR^c$ 、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、 $-(CH_2)r-NR^{12}R^{13}$ 、-C(O)R<sup>c</sup>、 $-(CH_2)r-C(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(0)pNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキルオキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)NH-、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-3個のR<sup>e</sup>で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-~10-$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR<sup>e</sup>で置換されている；

R<sup>c</sup>は、それぞれ独立して、H、-OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、0-2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{6-10}$ アリール、または $-(CR^fR^f)r-5-~10-$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR<sup>e</sup>で置

10

20

30

40

50

換されている；

$R^d$ は、それぞれ独立して、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、0-2個の $R^e$ で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-~10-$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の $R^e$ で置換されている；

$R^e$ は、それぞれ独立して、H、=O、 $-(CH_2)r-OR^f$ 、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $-(CH_2)r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)r-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $-S(0)_2CF_3$ 、 $-S(0)p-OR^h$ 、 $-(CF_2)rCF_3$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(Me)_2(t-Bu)$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、0-2個の $R^g$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-2個の $R^g$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0-2個の $R^g$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0-2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0-2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)r-C_{6-10}$ アリール、または $-(CH_2)r-5-~10-$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の $R^g$ で置換されている；

$R^f$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、または $-(CH_2)n$ -フェニル；

$R^g$ は、それぞれ独立して、H、=O、 $OR^f$ 、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(0)_2CF_3$ 、 $-S(0)p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(0)p$ -フェニル、 $-(CF_2)rCF_3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{2-6}$ アルキニル；

$R^h$ は、それぞれ独立して、0-2個の $R^g$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0-2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)n$ -フェニル、または $-(CH_2)n-5-~10-$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の $R^g$ で置換されている；

$R^i$ は、それぞれ独立して、H、0-2個の $R^g$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0-2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)n$ -フェニル、または $-(CH_2)n-5-~10-$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の $R^g$ で置換されている；

nは、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

rは、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれ；

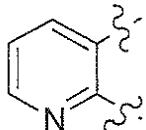
sは、それぞれ、0、1、2、および3から選ばれ；そして

tは、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれる；

ただし、

(i) 環 B が

【化3】



であって、

d) Yが0、環 A が $3-CF_3$ -フェニルであるときは、 $R^6$ は4-0Me-フェニル以外の基；

e) Yが0、環 A がチエニル、フェニル、ジメチル置換フェニルまたはフルオロフェニルであるときは、 $R^6$ はメチル置換ジヒドロインデニル以外の基；

f) Yが0、環 A が非置換チアゾリルであるときは、 $R^6$ はフェニルまたは置換フェニル以外の基；

g) YがS、環 A がフェニルであるときは、 $R^6$ は4-Me-フェニル以外の基；

(ii) 環 B が

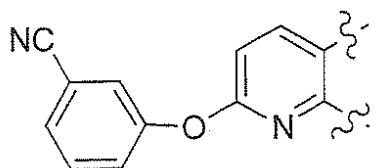
10

20

30

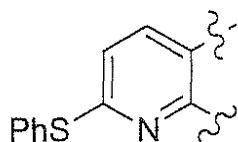
40

【化4】



であり、Yが0であるときは、環Aは3-CN-フェニル以外の基であり；または(iii)環Bが

【化 5】



10

であり、YがSであるときは、環Aはフェニルまたは置換フェニル以外の基である、  
で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、または溶媒和  
物。

### 【請求項2】

$X_2$  が単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、

【化 6】



20

である請求項 1 の化合物。

### 【請求項 3】

YがO、S、NH、-OCH<sub>2</sub>-、-OCHMe-、-OCH(CO<sub>2</sub>Me)-、-CH=CH-、または-CONH-である請求項1の化合物。

#### 【請求項4】

Wが0で、Yが0、S、またはNHである請求項1の化合物。

30

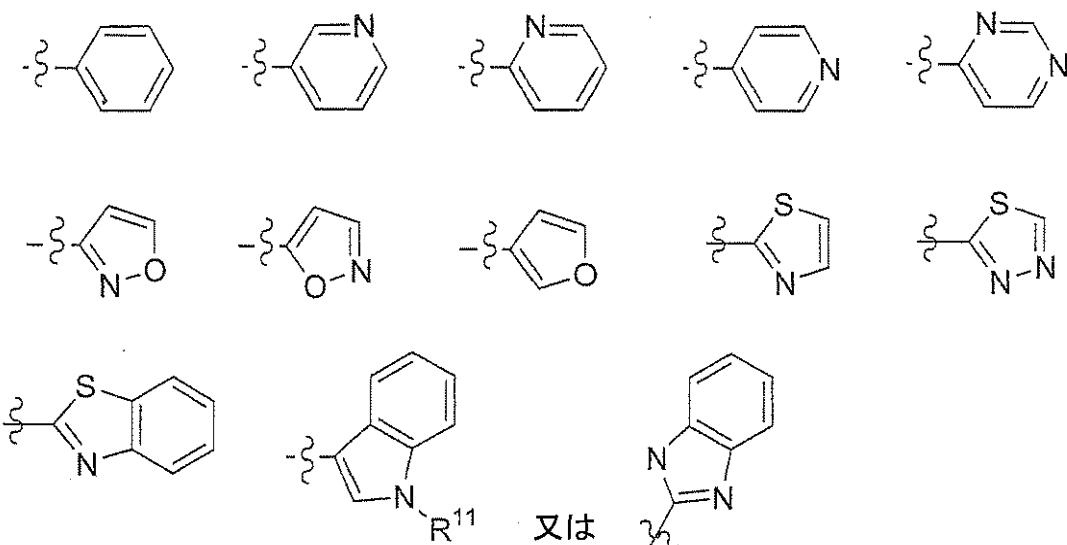
### 【請求項 5】

環 A が 0-5 個の R<sup>1</sup> で置換され、かつフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、およびベンズイミダゾリルから選ばれる基である請求項 1 の化合物。

### 【請求項 6】

環 A が 0-5 個の  $R^1$  で置換され、かつ下記式：

## 【化7】



10

から選ばれる基である請求項1の化合物。

## 【請求項7】

$R^1$ が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-(CR^fR^f)r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-5個のR<sup>b</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-13</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個のR<sup>b</sup>で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個のR<sup>1</sup>がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個のR<sup>b</sup>で置換されている、請求項1の化合物。

20

30

30

40

## 【請求項8】

$R^6$ が、0-3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)n-フェニルまたは0-3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)n-ピリジルであり；

$R^{6a}$ が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)NH-、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR<sup>e</sup>で置換されている；

あるいは、隣接する原子上の2個のR<sup>6a</sup>がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている、請求項1の化合物。

## 【請求項9】

$R^{11}$ が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、-C(O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)n(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)nフェニル、-C(O)O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)n(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)nフェニル、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>

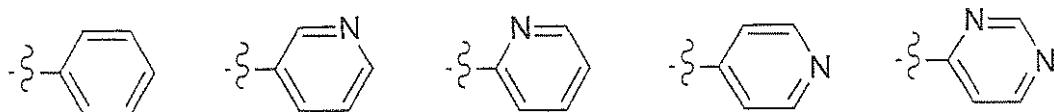
50

)nフェニル、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5-~10-員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されており、該ヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換され、炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる、請求項1の化合物。

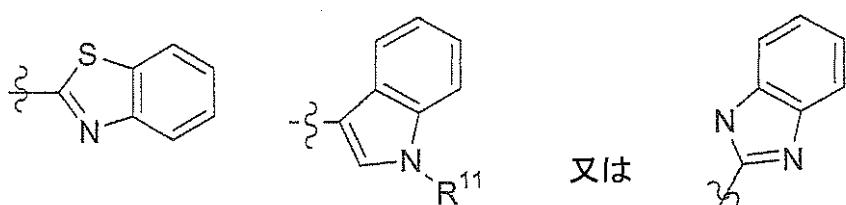
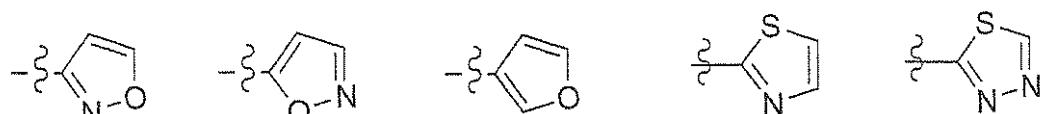
## 【請求項10】

環Aが0-5個のR<sup>1</sup>で置換され、かつ下記式：

## 【化8】

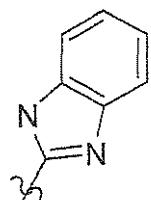


10



20

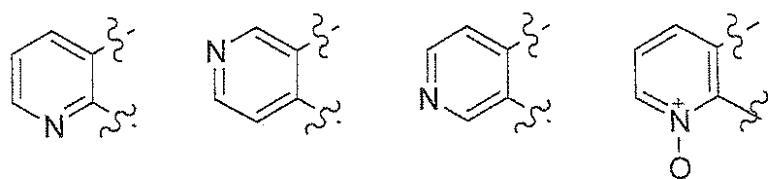
又は



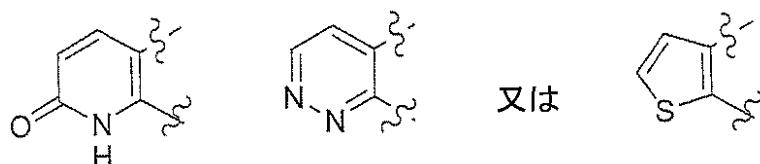
から選ばれる基であり；

環Bが0-3個のR<sup>7</sup>で置換され、かつ下記式：

## 【化9】



30



又は

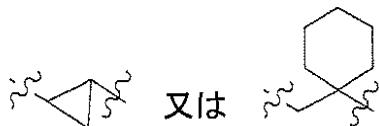
から選ばれる基であり；

Wが0であり；

X<sub>2</sub>が単結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CHMe-、-CH<sub>2</sub>CHMe-、-CH<sub>2</sub>CO-、

40

## 【化10】



又は

50

であり；

Yが0、S、NH、-OCH<sub>2</sub>-、-OCHMe-、-OCH(CO<sub>2</sub>Me)-、-CH=CH-、または-CONH-であり；

R<sup>1</sup>が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SiMe<sub>3</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>1,2</sup>R<sup>1,3</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>1,2</sup>R<sup>1,3</sup>、-OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ

キサボロラニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-5個のR<sup>b</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-13</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテ口環で、該ヘテ口環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、0、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテ口原子からなり0-5個のR<sup>b</sup>で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個のR<sup>1</sup>がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、0、およびS(0)pから選ばれる0-3個の追加ヘテ口原子および0-2個のカルボニル基からなる5-~7-員の炭素環またはヘテ口環を形成し、該炭素環またはヘテ口環は0-4個のR<sup>b</sup>で置換されており；

R<sup>6</sup>が、0-3個のR<sup>6-a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)n-フェニルまたは0-3個のR<sup>6-a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)n-ピリジルであり； 10

R<sup>6-a</sup>が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、-(CR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>)r-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)NH-、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテ口環で、該ヘテ口環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、0、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテ口原子からなり0-2個のR<sup>e</sup>で置換されている；

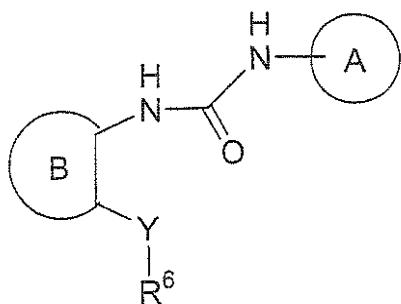
あるいは、隣接する原子上の2個のR<sup>6-a</sup>がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、0、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテ口原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテ口環を形成し、該炭素環またはヘテ口環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されており； 20

R<sup>11</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、-C(O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)n(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)nフェニル、-C(O)O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)n(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)nフェニル、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)nフェニル、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテ口環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されており、該ヘテ口環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換され、炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、0、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテ口原子からなる、請求項1の化合物。 30

### 【請求項11】

下記式(Ia)：

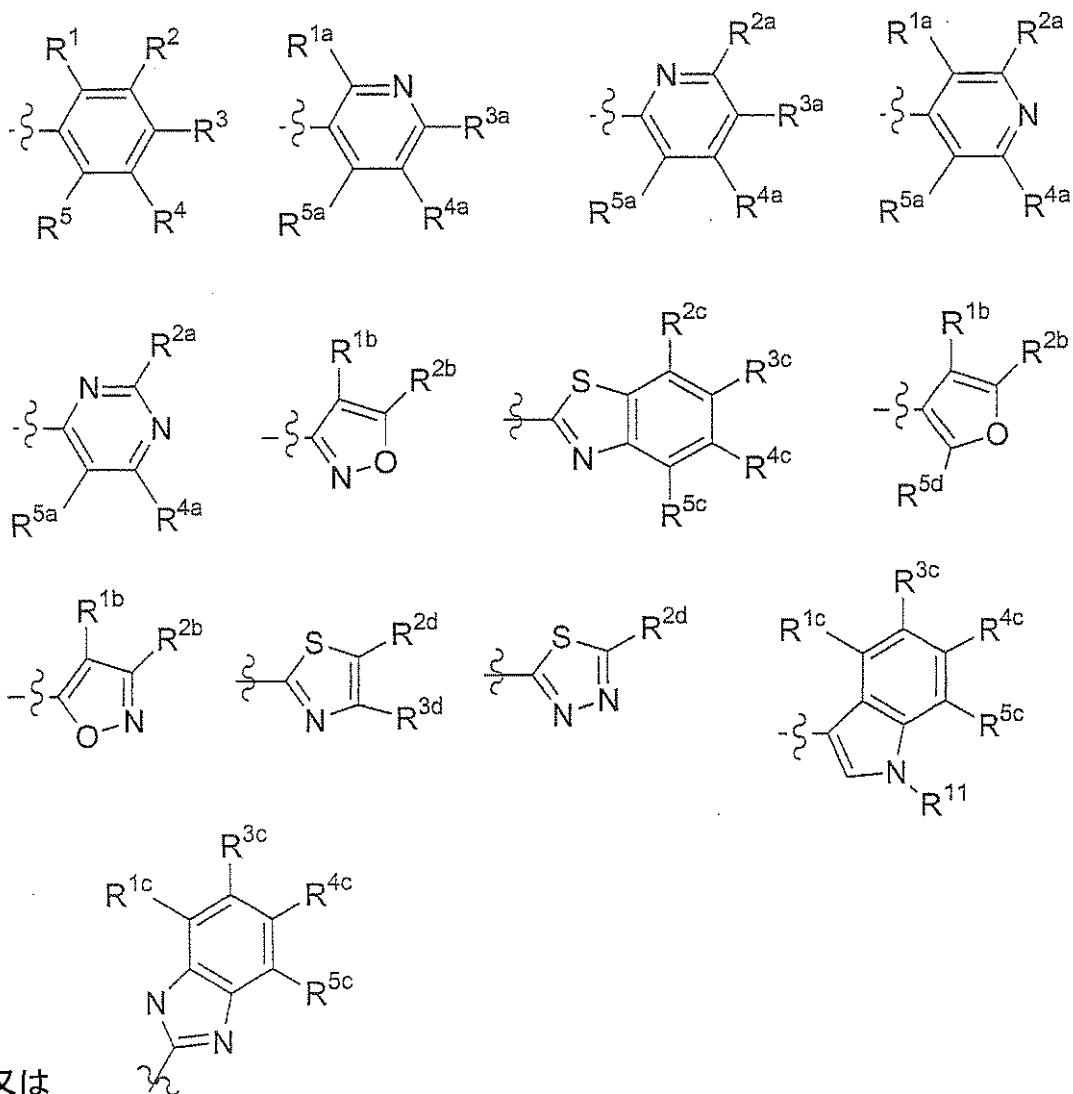
### 【化11】



(Ia)

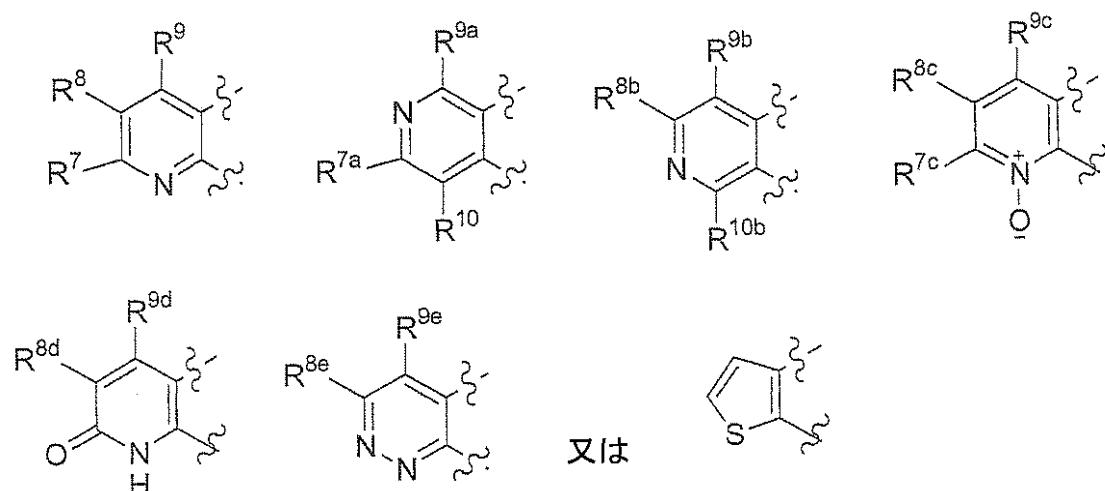
[式中、環Aは

【化12】



環Bは

【化13】



$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、NH<sub>2</sub>、またはOH；  
 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ および $R^{3d}$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、O  
 Me、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i- 50

Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-CI-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5c</sup>、およびR<sup>5d</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH(Me)OBn、-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)、-CH(Me)O(4-OPh-Bn)、-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、-CH<sub>2</sub>NHBn、-CH<sub>2</sub>NH(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH<sub>2</sub>N(Me)Bn、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>(6-Cl-ピリジン-3-イル)、-CH(Me)N(Me)(i-Bu)、-CH(Me)N(Me)Bn、-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-3-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-チエン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Me-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Cl-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Et)Bn、-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)、-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CN、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CON(Me)(Bn)、-CH(Me)-イソインドリン-2-イル、-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-CI-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-

10

20

30

40

50

-イル)メトキシ、

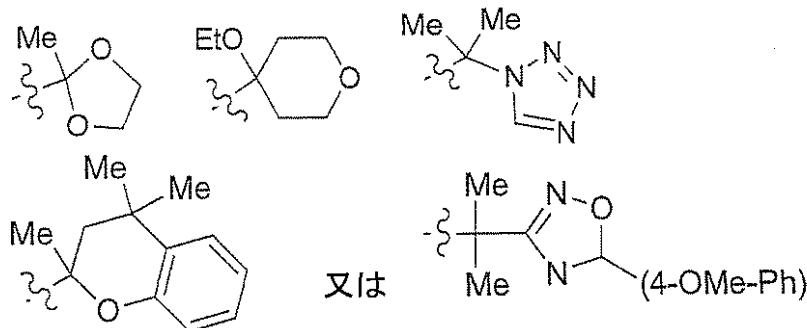
(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシリルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)2、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または、-CO<sub>2</sub>Me、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OMeから選ばれる基で適宜置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキル；

あるいは、R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup> + R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup> + R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup> + R<sup>2a</sup>、R<sup>2a</sup> + R<sup>3a</sup>、R<sup>3a</sup> + R<sup>4a</sup>、R<sup>4a</sup> + R<sup>5a</sup>、R<sup>1b</sup> + R<sup>2b</sup>、R<sup>1c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2d</sup> + R<sup>3d</sup>、R<sup>3c</sup> + R<sup>4c</sup>、またはR<sup>4c</sup> + R<sup>5c</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子および0-3個のN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれるヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>6</sup>は、0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジル；

R<sup>6a</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)<sub>2</sub>CN、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OEt、-C(Me)<sub>2</sub>OPr、-CHMeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OBu、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)(OMe)CH<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(i-Bu)<sub>2</sub>、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSi(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Et)<sub>2</sub>OH、-C(Pr)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OEt、-C(Et)<sub>2</sub>OPr、COMe、COPh、CO<sub>2</sub>Me、CO<sub>2</sub>Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO<sub>2</sub>(t-Bu)、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(t-Bu)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe<sub>3</sub>、

#### 【化14】



であり；

あるいは、隣接する原子上の2個のR<sup>6a</sup>がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>7</sup>、R<sup>7a</sup>、およびR<sup>7c</sup>は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)H；

R<sup>8</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、およびR<sup>8e</sup>は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF<sub>3</sub>；

10

20

30

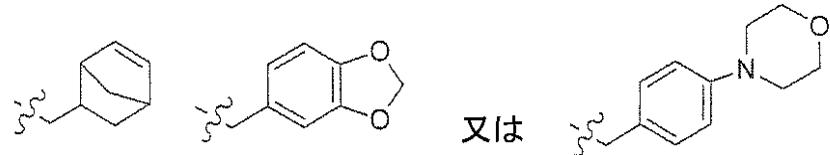
40

50

;

$R^9$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 、および $R^{9e}$ は、それぞれ独立して、HまたはMe；  
 $R^{10}$ 、および $R^{10a}$ は、それぞれ独立して、HまたはMe；  
 $R^{11}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、OMe、-C(0)( $C_{1-6}$ アルキル)、-C(0)フェニル、-C(0)ベンジル、-C(0)O( $C_{1-6}$ アルキル)、-C(0)Oベンジル、-S(0)<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ アルキル)、-S(0)<sub>2</sub>フェニル、-S(0)<sub>2</sub>ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、-CH<sub>2</sub>CH(Me)Ph、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO<sub>2</sub>Me-Bn、

【化15】



であり；

YはO、S、またはNH；

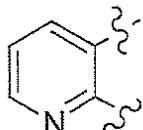
$R^b$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、OH、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジル；

nは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

ただし、環Bが

【化16】



であって、

a) YがO、環Aが3-CF<sub>3</sub>-フェニルであるときは、 $R^6$ は4-OMe-フェニル以外の基；b) YがO、環Aが非置換チアゾリルであるときは、 $R^6$ はフェニルおよび置換フェニル以外の基；c) YがS、環Aがフェニルであるときは、 $R^6$ は4-Me-フェニル以外の基；

である】

で示される化合物、またはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

【請求項12】

$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ が、それぞれ独立して、H、F、Cl、またはOH；  
 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ および $R^{3d}$ が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-50

イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>、およびR<sup>4c</sup>が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>0-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)<sub>2</sub>OH 10  
、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et  
、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェニチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または-CO<sub>2</sub>Me、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OMeから選ばれる基で適宜置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキル；

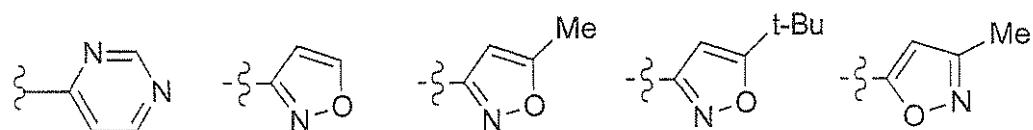
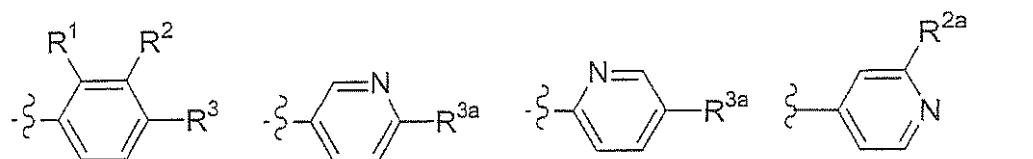
R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5c</sup>、およびR<sup>5d</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、またはOMe；あるいは、R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup> + R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup> + R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup> + R<sup>2a</sup>、R<sup>2a</sup> + R<sup>3a</sup>、R<sup>3a</sup> + R<sup>4a</sup>、R<sup>4a</sup> + R<sup>5a</sup>、R<sup>1b</sup> + R<sup>2b</sup>、R<sup>1c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2d</sup> + R<sup>3d</sup>、R<sup>3c</sup> + R<sup>4c</sup>、またはR<sup>4c</sup> + R<sup>5c</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-3個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

請求項11の化合物。

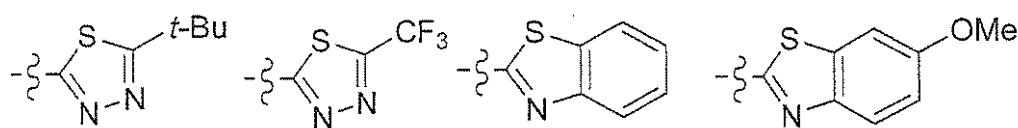
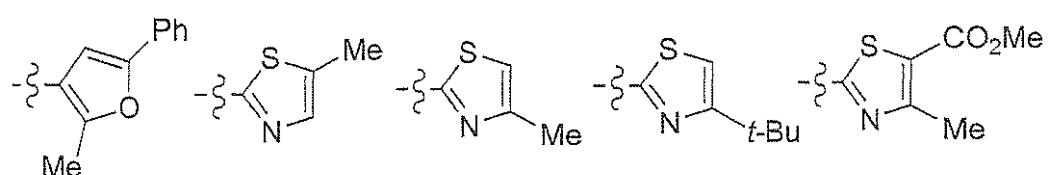
【請求項13】

環Aが、下記式：

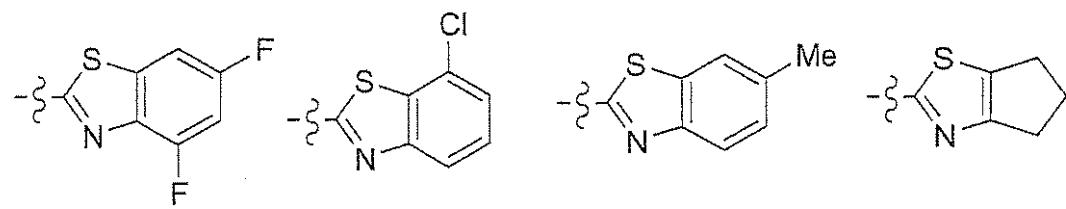
【化17】



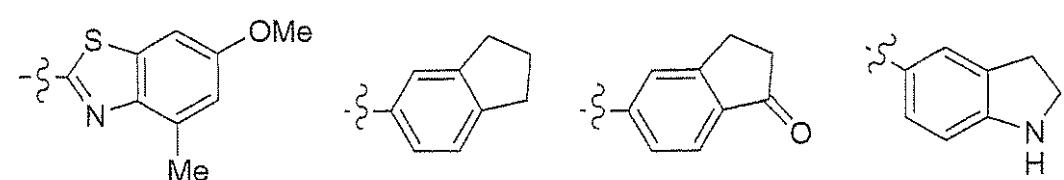
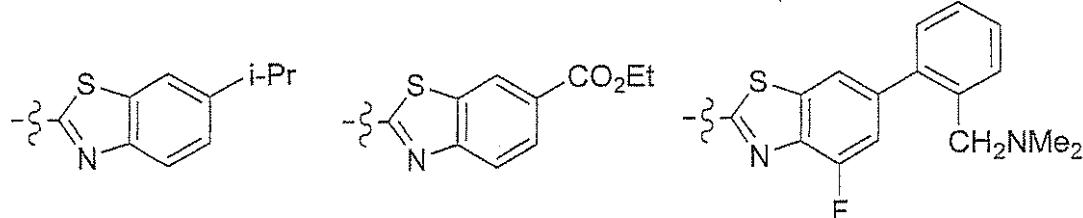
10



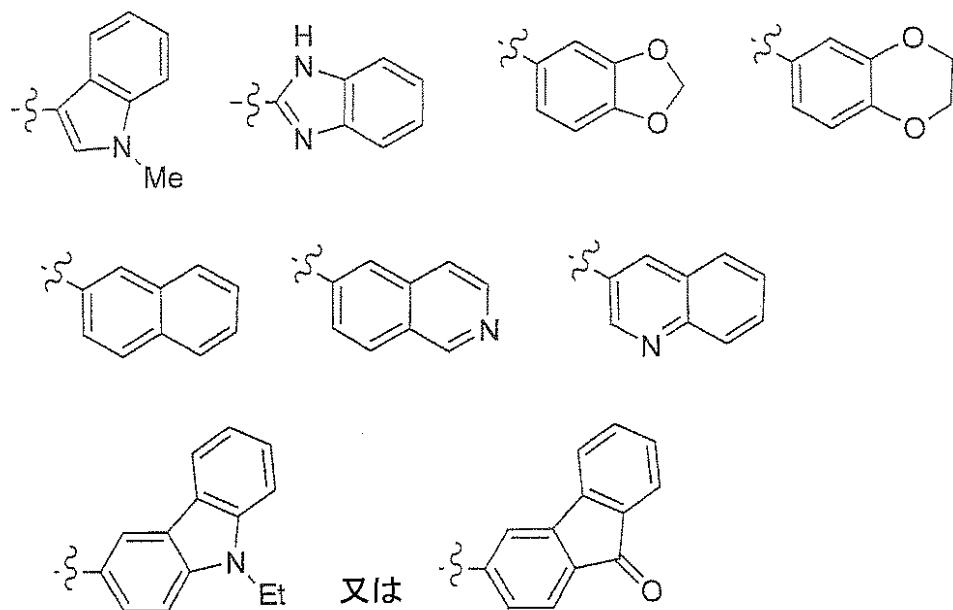
20



30



【化18】



10

20

30

30

40

50

で示される基であり；

 $R^1$ がH、またはF；

$R^2$ がH、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOME-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

 $R^2$ がF、Cl、Br、Me、またはt-Bu；

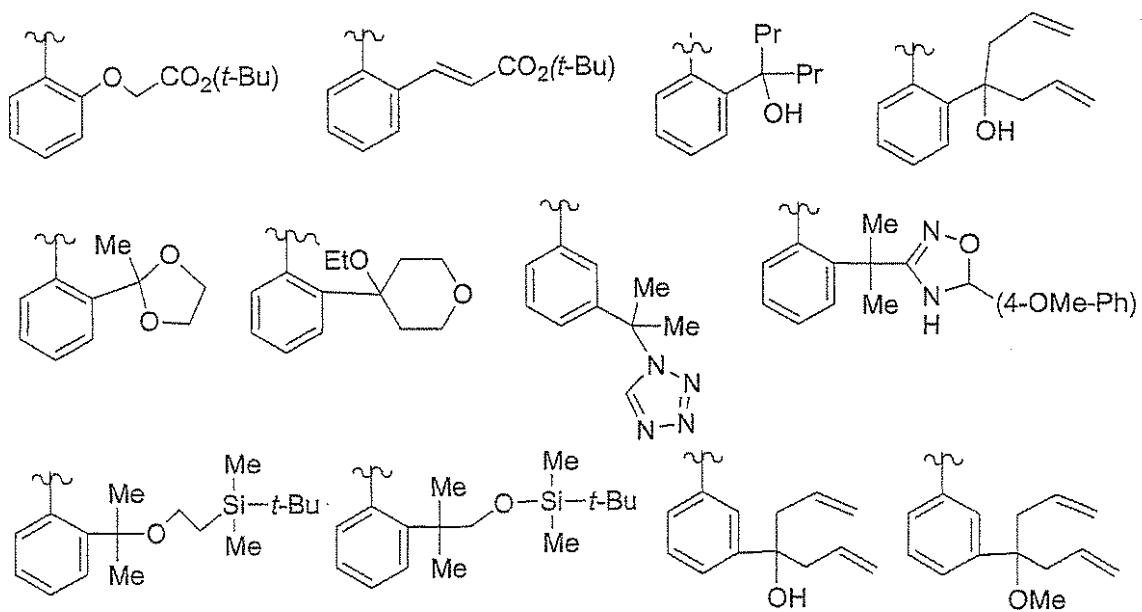
$R^3$ がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-NEt<sub>2</sub>、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>OH、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOME、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキ

シ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、  
10 (1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH<sub>2</sub>OH-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロブチル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>；  
20

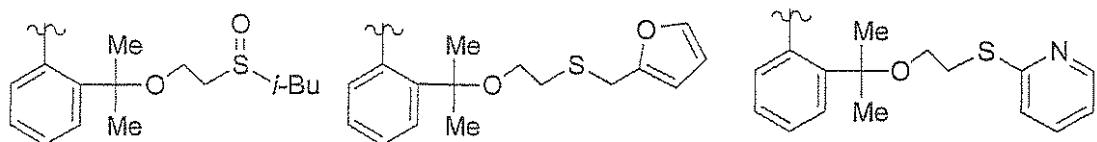
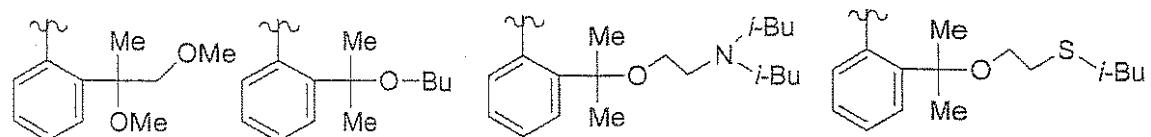
R<sup>3a</sup>がMe、Cl、CF<sub>3</sub>、-NHPH、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシ；

R<sup>6</sup>が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>CN-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、3-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OH-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO<sub>2</sub>Et-Ph、3-CO<sub>2</sub>Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-F-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-Cl-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO<sub>2</sub>Me-3-F-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Bn、1-ナフチル、  
30

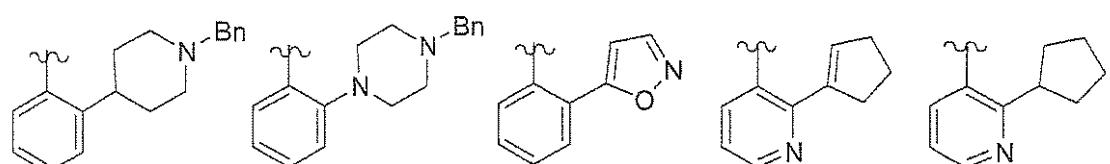
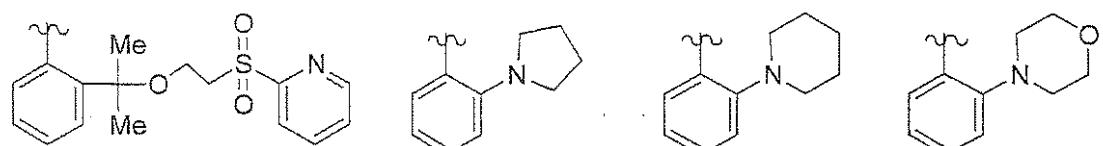
【化19】



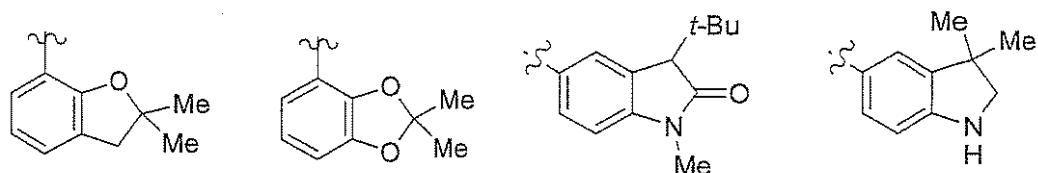
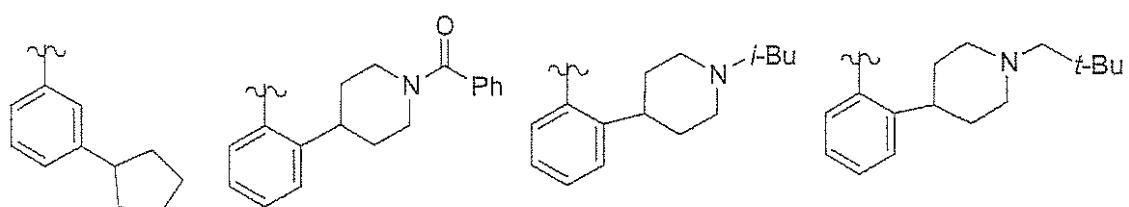
【化 2 0】



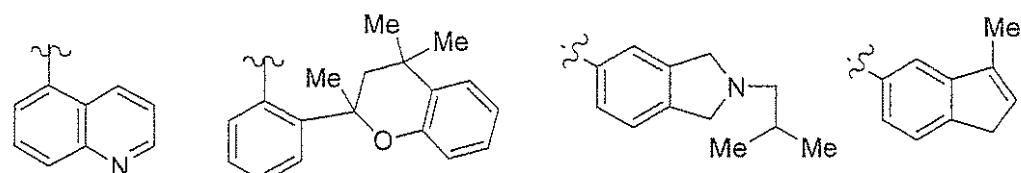
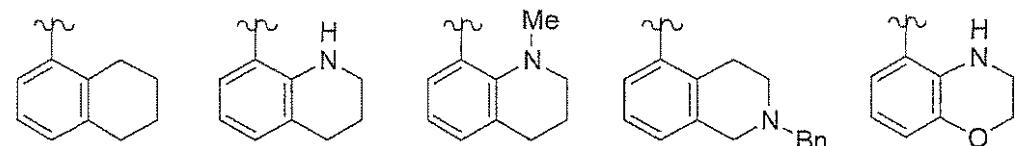
10



20

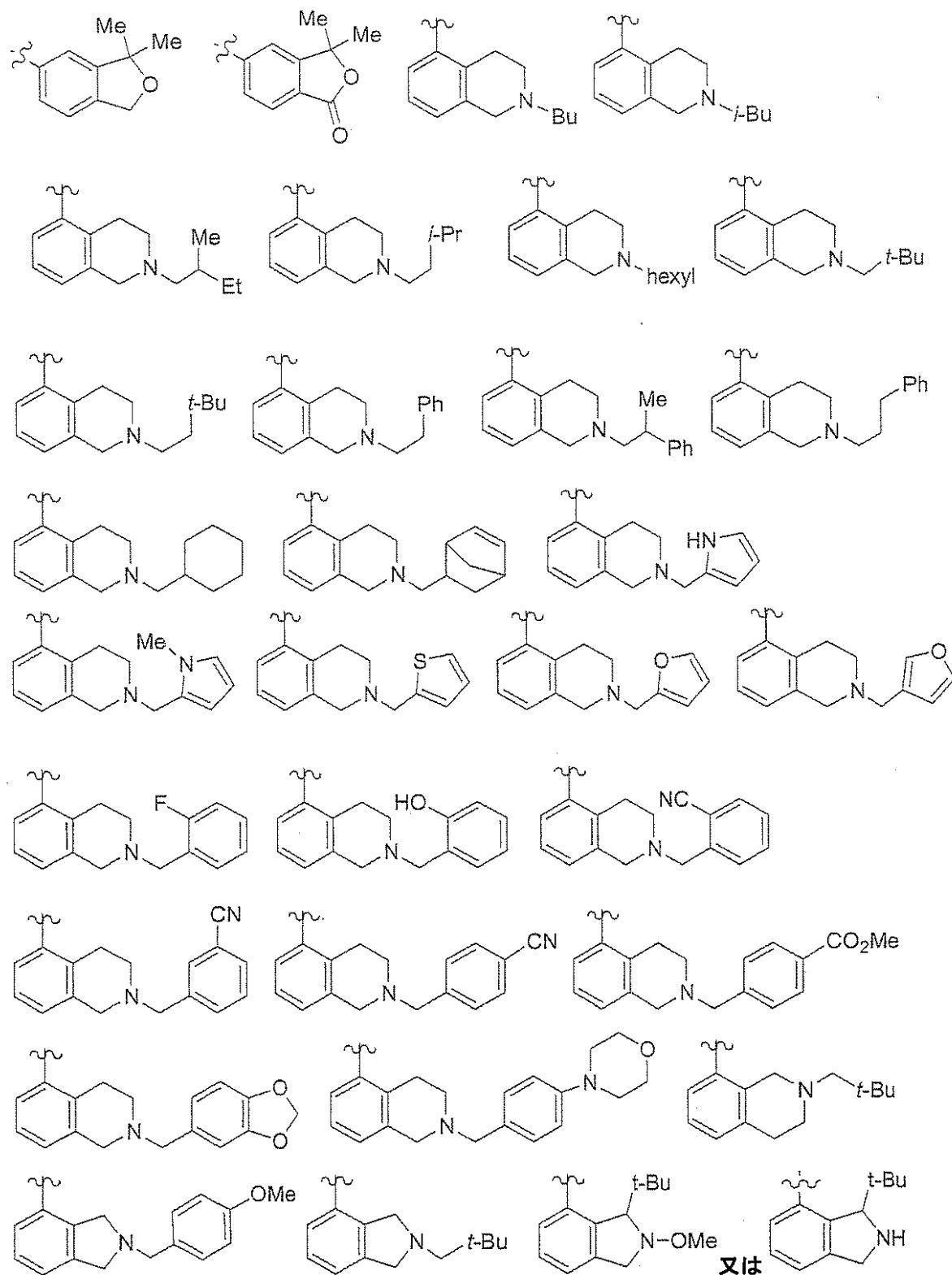


30



40

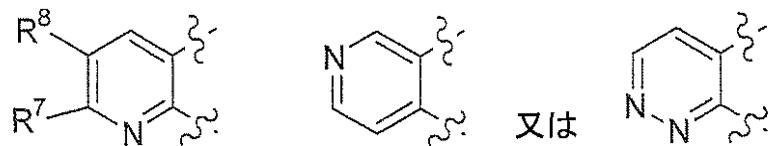
【化 2 1】



であり；

環 B が、下記式：

## 【化22】



で示される基であり；

$R^7$ がH、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)H；

$R^8$ がH、Me、Cl、Br、CN、またはCF<sub>3</sub>；および

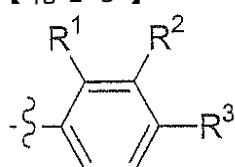
YがO、S、またはNHである、

請求項11の化合物。

## 【請求項14】

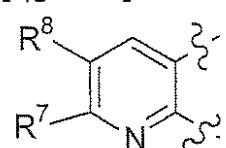
環Aが

## 【化23】



環Bが

## 【化24】

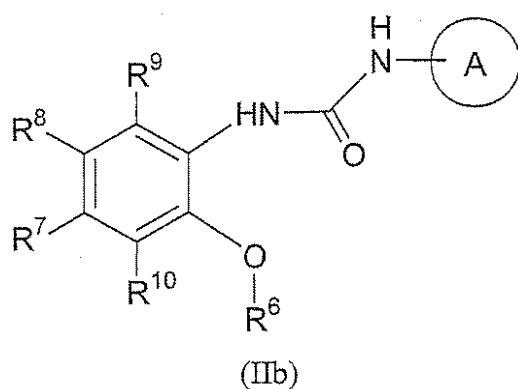


YがOである、請求項11の化合物。

## 【請求項15】

下記式(IIdb)：

## 【化25】



[式中、環Aは

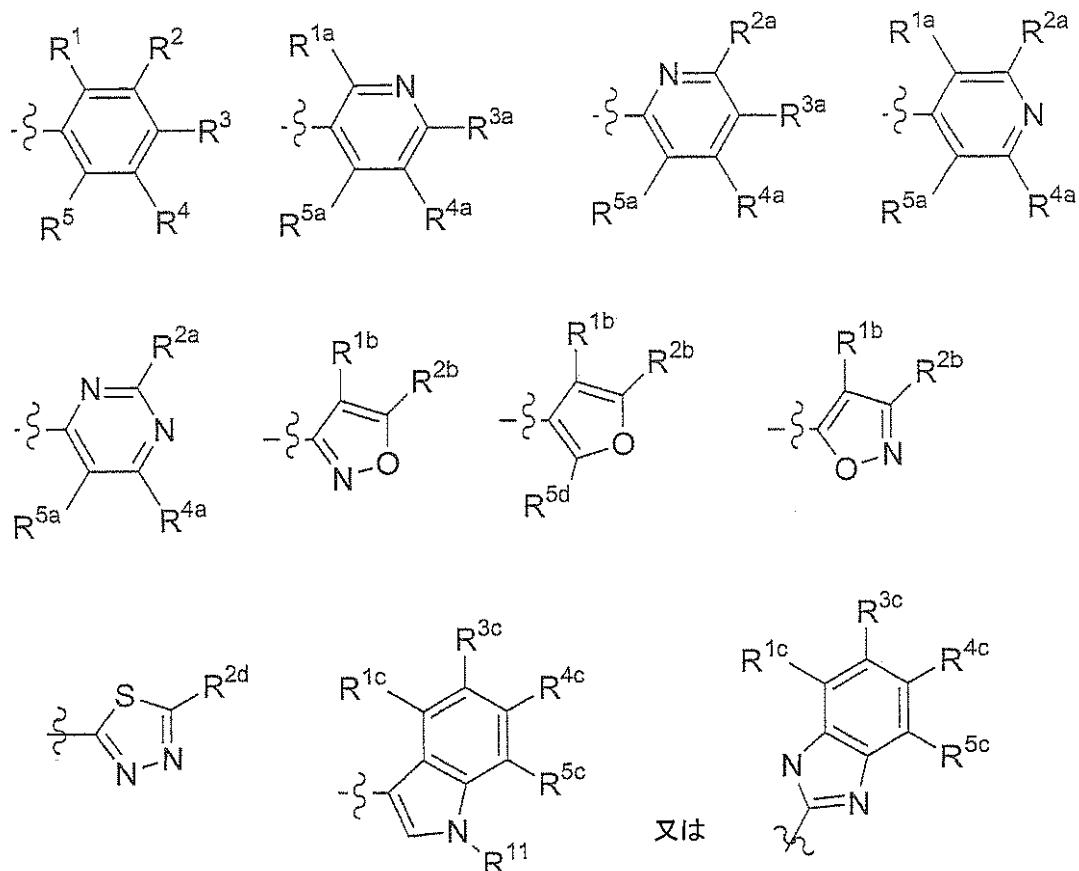
10

20

30

40

【化26】



$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、それぞれ独立して、H、F、Cl、またはOH；  
 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  および  $R^{3d}$  は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、O  
 Me、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-  
 Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)  
<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シク  
 ロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、  
 3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベン  
 ゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキ  
 シ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキ  
 シ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-  
 イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テ  
 トライドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)  
 エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-  
 イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホ  
 リン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピ  
 リジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、  
 または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；  
 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3c}$ 、および  $R^{4c}$  が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、  
 CF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、N  
 H<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)  
 NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チ  
 エン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH  
 、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C

10

20

30

40

50

(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH2N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または、-CO<sub>2</sub>Me、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OMeから選ばれる基で適宜置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキル；

R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5c</sup>、およびR<sup>5d</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、またはOMe；

あるいは、R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup> + R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup> + R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup> + R<sup>2a</sup>、R<sup>2a</sup> + R<sup>3a</sup>、R<sup>3a</sup> + R<sup>4a</sup>、R<sup>4a</sup> + R<sup>5a</sup>、R<sup>1b</sup> + R<sup>2b</sup>、R<sup>1c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2d</sup> + R<sup>3d</sup>、R<sup>3c</sup> + R<sup>4c</sup>、またはR<sup>4c</sup> + R<sup>5c</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-3個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>6</sup>は、0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジル；

R<sup>6a</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)<sub>2</sub>CN、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OEt、-C(Me)<sub>2</sub>OPr、-CHMeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OBu、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)(OMe)CH<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(i-Bu)<sub>2</sub>、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(0)(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(0)<sub>2</sub>(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSi(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Et)<sub>2</sub>OH、-C(Pr)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OEt、-C(Et)<sub>2</sub>OPr、COMe、COPh、CO<sub>2</sub>Me、CO<sub>2</sub>Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO<sub>2</sub>(t-Bu)、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(t-Bu)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe<sub>3</sub>、

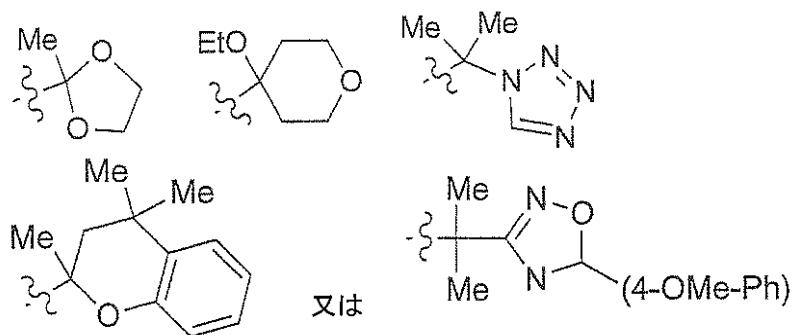
10

20

30

40

## 【化27】



10

であり；

あるいは、隣接する原子上の2個のR<sup>6a</sup>がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>7</sup>は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)H；

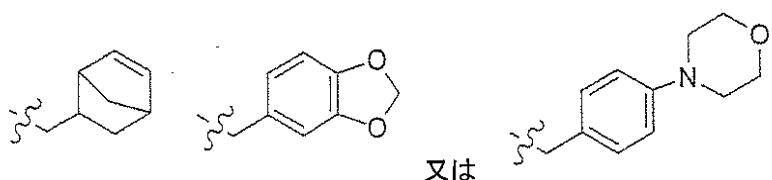
R<sup>8</sup>は、H、Me、Cl、Br、またはCN；

R<sup>9</sup>は、HまたはMe；

R<sup>10</sup>は、HまたはMe；

R<sup>11</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、OMe、-C(O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(O)フェニル、-C(O)ベンジル、-C(O)O(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(O)Oベンジル、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>フェニル、-S(O)<sub>2</sub>ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、-CH<sub>2</sub>CH(Me)Ph、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO<sub>2</sub>Me-Bn、

## 【化28】



30

であり；

R<sup>b</sup>は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>アルキル、OH、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、フェニル、またはベンジル；

nは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

ただし、

(i) R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup>がH、R<sup>6</sup>がPhであるときは、環AはPh、4-F-Ph、4-Cl-Ph、4-Me-Ph、4-OMe-Ph、4-OBn-Ph、2,4-ジCl-Ph、および3,4-ジOMe-Ph以外の基；

(ii) R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup>がH、R<sup>6</sup>が4-Cl-Phであるときは、環AはPhおよび4-Cl-Ph以外の基；

(iii) R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup>がH、R<sup>8</sup>がCl、R<sup>6</sup>がPhであるときは、環Aは4-CO<sub>2</sub>Et-Ph以外の基；

(iv) R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup>がH、R<sup>8</sup>がFまたはCl、R<sup>6</sup>が4-F-Phであるときは、環Aは4-Cl-Ph以外の基；

(v) R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup>がH、R<sup>8</sup>がF、Cl、またはBr、R<sup>6</sup>が4-F-Ph、4-Cl-Phまたは4-Br-Phであるときは、環Aは3-Cl-Ph、2,4-ジCl-Ph、および3,4-ジCl-Ph以外の基；または

40

50

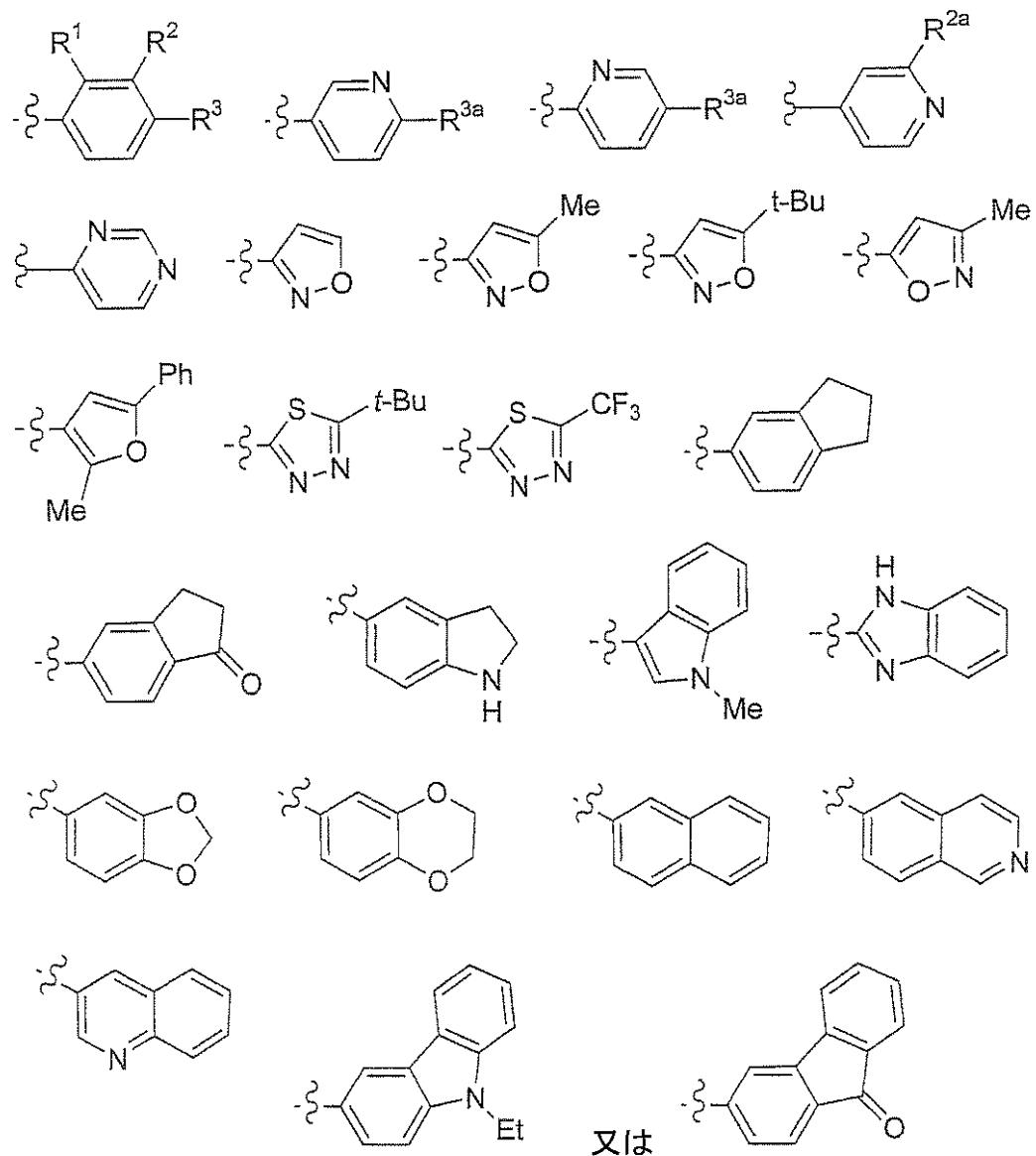
(vi)  $R^7$  および  $R^8$  が Cl、 $R^9$  および  $R^{10}$  が H、 $R^6$  が 4-Cl-Ph であるときは、環 A は 3,4-ジ Cl-P<sub>h</sub> 以外の基である]

で示される化合物、またはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

【請求項 16】

環 A が下記式：

【化 29】



で示される基であり；

$R^1$  が H または F；

$R^2$  が H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ

メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-0CH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R<sup>2a</sup>がF、Cl、Br、Me、またはt-Bu；

R<sup>3</sup>がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-0CH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-0(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-0(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-0(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-0CH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-NPh、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>OH、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-0(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-0(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-0(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-0(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-0CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH<sub>2</sub>OH-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロブチル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>；

R<sup>3a</sup>がMe、Cl、CF<sub>3</sub>、-NPh、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシ；

R<sup>6</sup>が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>CN-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、3-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OH-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO<sub>2</sub>Et-Ph、3-CO<sub>2</sub>Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメ

10

20

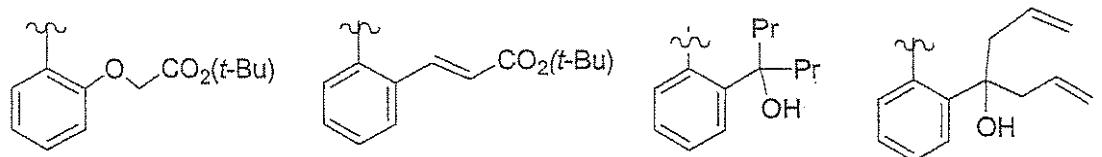
30

40

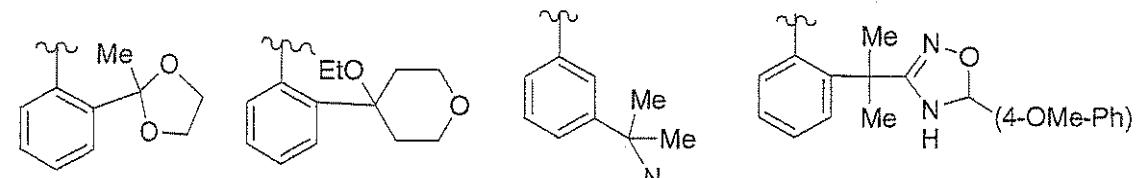
50

トキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-F-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-Cl-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO<sub>2</sub>Me-3-F-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Bn、1-ナフチル、

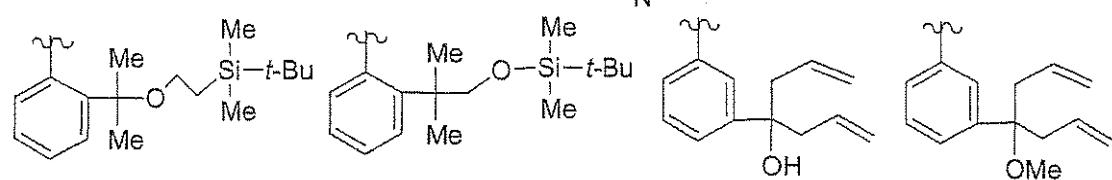
【化30】



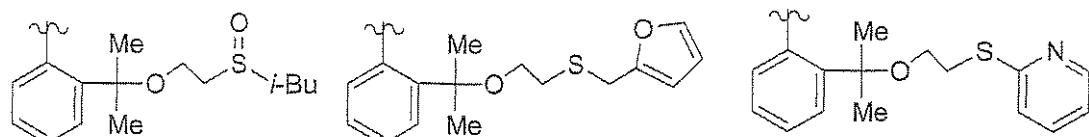
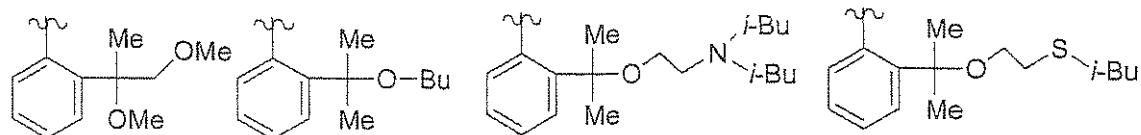
10



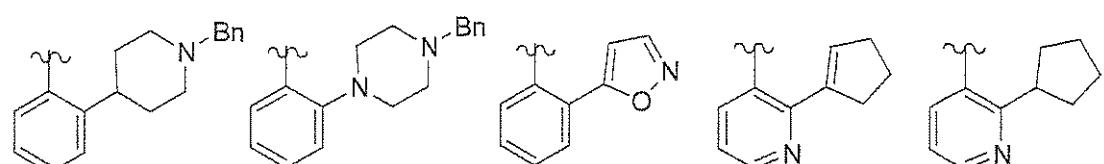
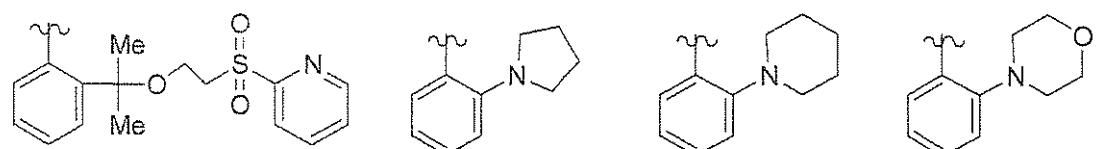
20



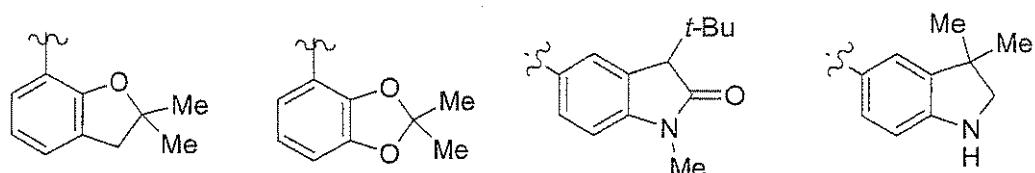
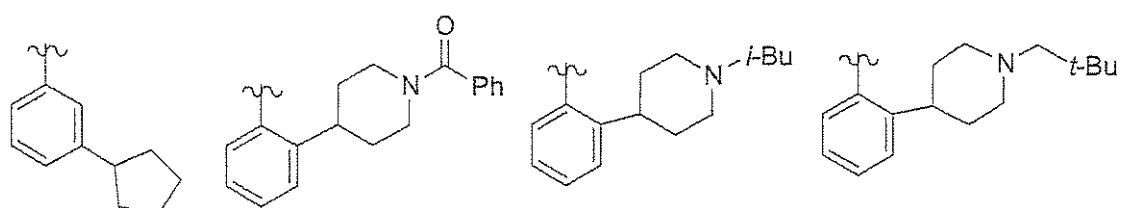
【化31】



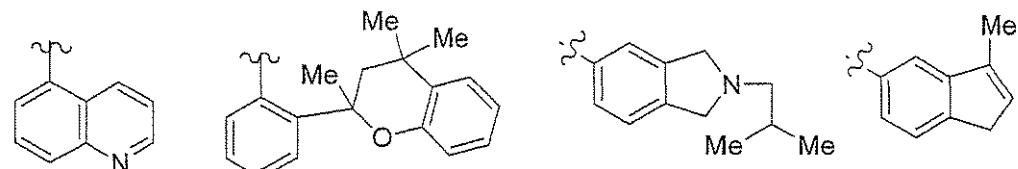
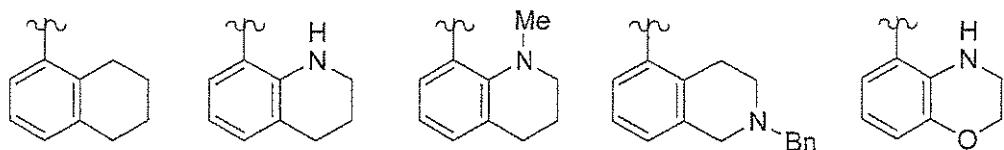
10



20

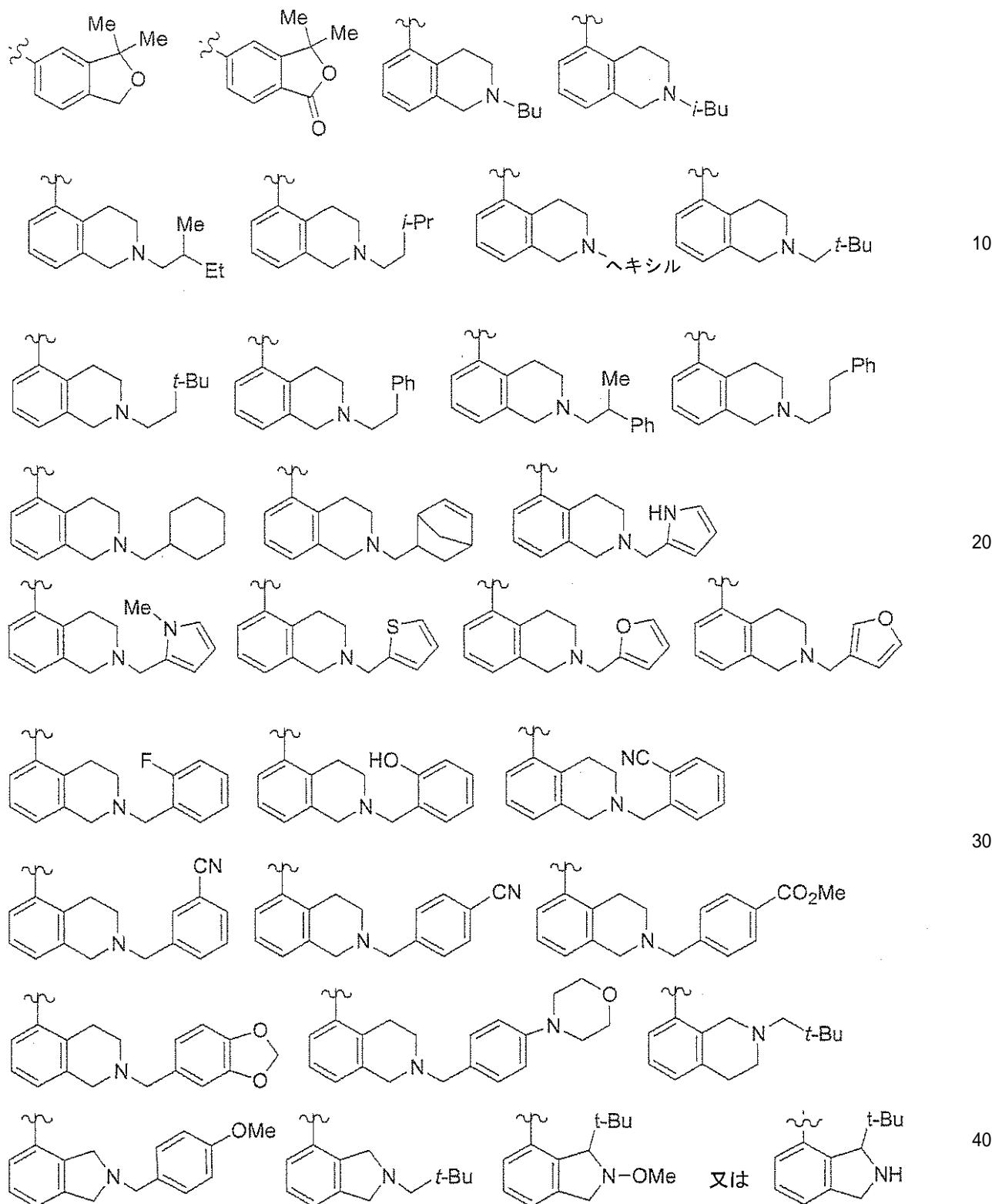


30



40

## 【化32】



であり；

$R^7$  が H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または -CH<sub>2</sub>NH(CO)H；および

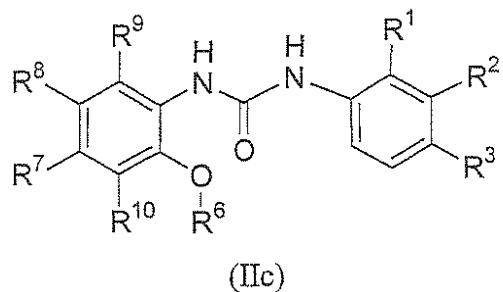
$R^8$  が H、Me、Cl、Br、またはCNである、

請求項 15 の化合物。

## 【請求項 17】

下記式 (IIc) :

## 【化33】



[式中、R<sup>1</sup>は、HまたはF;  
 R<sup>2</sup>は、HまたはF;  
 R<sup>3</sup>は、H、Me、t-Bu、F、OCF<sub>3</sub>、またはO-t-Bu;  
 R<sup>6</sup>は、2-t-Bu-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、3-I-Ph、3-CH<sub>2</sub>OMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、Bn、4-t-Bu-Bn、4-Br-Bn、4-OCF<sub>3</sub>-Bn、-CH(Me)Ph、または-CH(CO<sub>2</sub>Me)Ph;  
 R<sup>7</sup>は、HまたはCN;  
 R<sup>8</sup>は、H、CN、CO<sub>2</sub>Me;  
 R<sup>9</sup>は、H; および  
 R<sup>10</sup>は、H、Me、NH<sub>2</sub>、または-CH<sub>2</sub>OMeである]

で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

10

20

30

40

50

## 【請求項18】

下記の群：

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(3-イソプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-シクロヘキシルフェニル)ウレア;  
 1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;  
 1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;  
 1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(3-エチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;  
 1-[2-(ビフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレア;  
 1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;  
 1-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;  
 1-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;  
 1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;  
 1-ナフタレン-2-イル-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;  
 1-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;  
 1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-(4-ベンジル-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；  
 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-p-トリル-ウレア；  
 1-[2-(3-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェニルスルファニル)-ピリジン-3-イル]-3-p-トリル-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-プロピル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-フェノキシ-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-イソプロポキシ-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；  
 1-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-イソキノリン-7-イル-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-フェニルアミノ-フェニル)-ウレア；  
 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(9-エチル-9H-カ

ルバゾール-3-イル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-ジエチルアミノ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ウレア;

1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

2-(4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)酢酸メチル;

2-(4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-2-メチルプロパン酸メチル; 10

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア; 20

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-(2'-N,N-ジメチルアミノメチルフェニル))ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-モルホリノフェニル)ウレア; 30

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノピリジン-3-イル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-シアノピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロ-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリ

50

フルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メチルアミノピリジン-3-イル]-3-p-トリル-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノ-ピリジン-3-イル]-3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノ-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノ-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル]-3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-メチル-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-メチル-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシ-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-クロロ-ピリジン-3-イル]-3-p-トリル-ウレア;

1-(2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソル-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキソル-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキソル-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(4-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-シクロペンチルオキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3,3-ジメチル-ブトキシ)フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(2-シクロヘキシル-エトキシ)フェニル]-ウレア;

1-[4-(2-tert-ブトキシ-1-メチル-エトキシ)フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-メトキシ-

50

ベンジルオキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-プロポキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-メチル-ブキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-メチル-シクロペンチルオキシ)-フェニル]-ウレア; 10

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ウレア;

1-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸メチル;

1-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-シクロペンタンカルボン酸メチル;

1-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-シクロヘキサンカルボン酸メチル; 20

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-メトキシメチル-シクロプロピル)-フェニル]-ウレア;

1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-[2-(2-トリメチルシラニル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-[2-(3-トリメチルシラニル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-トリメチルシラニル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-シクロペンチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア; 30

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-ピペリジン-1-イル)-ウレア;

1-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-2-フルオロ-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロポキシ)-2-フルオロ-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロポキシ)-フェニル]-ウレア; 40

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-ウレア;

1-(3-プロモ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-ベンジル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フ 50

エニル)-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-ウレア；

2-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル；

5-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾエート；

1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3'-ジメチルアミノメチル-3-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-ウレア；

1-(2-(2-(ビペリジン-1-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4'-ジメチルアミノメチル-3-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-ウレア；

1-(2-(2-(イソプロピルチオ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(2-ヨードフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-フルオロ-2'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-4-イル)-ウレア；

1-(2-(2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(3-ベンゾイルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(2-tert-ブチル-6-シアノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(2-(4-ヒドロキシヘプタン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)-フェニル)ウレア；

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(インドリン-5-イル)ウレア；

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(9-オキソ-9H-フルオレン-3-イル)ウレア；

1-(2-(2-1-ベンジルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ウレア；

1-(2-(4-ヒドロキシヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)-3-フルオロフェニルジエチルホスフェート；

1-(2-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)-フェニル)ウレア；

1-(2-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオ

ロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-アミノフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-(2-(5-(4-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-モルホリノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[3-フルオロ-2'-(S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-ウレア;

1-(2-(2,3-ジメトキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(キノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロン-2-イル)フェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2'-ジメチルアミノメチル-ビフェニル-3-イル)-ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-エトキシペンタン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-メトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)プロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-シアノプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)-3-(2-(ビニルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-(ブロブ-1-エン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

1-(2-(2-シクロプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレア;

(E)-tert-ブチル 3-(2-(3-(4-(トリフルオロメトキシフェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)アクリレート;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(メチル(フェニル)アミノ)フェニル)ウレア;

10

20

30

40

50

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(4-メチルシクロヘキシルオキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)ウレア;

6-(4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)ヘキサン酸エチル;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(イソペンチルオキシ)フェニル)ウレア;

9-(4-{3-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレイド}-フェノキシ)-ノナン酸メチル;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)フェニル)ウレア;

4-((4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)メチル)安息香酸メチル;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア;

4-(4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)-シクロヘキサンカルボン酸エチル;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(4-メチルシクロヘキシルオキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア;

1-(4-(1-ベンジルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

(S)-1-(4-(1-ベンジルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

4-((4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)-3-フルオロフェノキシ)メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル;

4-((4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(4-メトキシフェニルアミノ)フェニル)ウレア;

1-(4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

4-((3-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)メチル)安息香酸メチル;

(S)-1-(4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-((4-ベンジルモルホリン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

10

20

30

40

50

9-(3-{2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェノキシ)-ノナン酸メチル;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

(R)-1-(3-(1-ベンジルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-(2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-((1-フェネチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-(4-ベンジル-モルホリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-((S)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-{2-フルオロ-4-[1-(3-メチル-ブチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-フェニル}-ウレア;

酢酸 2-(3-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェノキシ)-エチルエステル;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-(2-ブチル-1H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-{1-[メチル-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-エチル}-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-{4-[1-(メチルチオフェン-2-イルメチルアミノ)-エチル]-フェニル}-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4,6-ジフルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

10

20

30

40

50

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-イソプロピル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

2-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸エチル;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-メトキシ-4-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[6-(2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-4-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-メチル-5-フェニル-フラン-3-イル)-ウレア;

1-[5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-8-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-8-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(3-tert-ブチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[3-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリダジン-4-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-チオウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-チオウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-tert-ブチルフェニル)-チオウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-p-トリル-チオウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-チオウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2,4-ジメチル-フェニル)-チオウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-ウレア;

1-[2-(4-プロモフェニル)-エチル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア'

10

20

30

40

50

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ウレア；

1-[2-(3,4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-ウレア；

1-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-エチル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-((S)-2-フェニルプロピル)-ウレア；

1-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソ-エチル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-ウレア

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-クロロ-4-メトキシ-ベンジル)-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(1-フェニル-シクロヘキシルメチル)-ウレア；

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-メチル-フェニル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア；

1-[2-(3-ヨード-フェノキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-[2-(5-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-[3-アミノ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-フェニル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア；

1-[2-(1-フェニル-エトキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア；

1-(2-ベンジルオキシ-フェニル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-[2-(3-メトキシメチル-フェノキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

フェニル-{2-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレイド]-フェノキシ}-酢酸エチル；

1-[2-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-[2-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-[2-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-{2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-フェニル}-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-[2-((E)-スチリル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-{2-[(E)-2-(4-クロロ-フェニル)-ビニル]-フェニル}-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

10

20

30

40

50

エニル)-ウレア；

N-(3-tert-ブチルフェニル)-2-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレイド]-ベンズアミド；

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア；

1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-[2-(ビフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア；

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-[2-(ビフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-プロモフェニル)-ウレア；

1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(3-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-[2-(ビフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア；

1-[2-(ビフェニル-2-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-ウレア；

1-(2-(2-sec-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；

1-(2-(2-tert-ブチル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア；

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア；

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ウレア；

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(ナフタレン-1-イルオキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(2-(3-プロモフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア；

1-(2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア；

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル)ウレア；

2-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル；

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ウレア；

1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(6-クロロピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-フェノキシフェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレア; 10

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-((2S)-2-フェニルシクロプロピル)ウレア;

1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)-3-m-トリルウレア;

1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレア; 20

1-(4-プロモフェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ウレア;

1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 30

1-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア;

1-(2-(2-プロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア;

1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 40

1-(2-(2-sec-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-ビフェニル-4-イル-3-[2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;

1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア;

1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 50

1-(2-(3-*tert*-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア;

1-(2-(2-*tert*-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-*tert*-ブチルフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(3-エチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-イソプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-[2-(ビフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-*p*-トリル-ウレア;

1-(2-(3-*tert*-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-sec-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-*p*-トリルウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-イソプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(2-エチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(3-イソプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-*tert*-ブチルフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-*tert*-ブチル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(6-メトキシ-2-(2-プロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(ビフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-*p*-トリルウレア;

1-(2-*tert*-ブチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-*tert*-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(5-メチルチアゾール-2-イル)ウレア;

1-シクロヘキシル-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-*tert*-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-*tert*-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-*tert*-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-*p*-トリルウレア;

10

30

40

50

1-(4-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア;

1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシ-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-ビフェニル-4-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-4-メチル-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-1-オキシ-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-(6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-2-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノピリジン-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア;

1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア;

1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-

10

20

30

40

50

3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン - 10  
 3 - イル) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル)ウレア;  
 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4-クロロフェニル)ウレア;  
 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレイド)ピコリン酸メチル;  
 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピコリン酸メチル;  
 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)ピコリン酸メチル; 10  
 2-(4-(3-(2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸メチル;  
 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4-(1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ウレア;  
 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)ウレア;  
 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2-(4-クロロフェニル)プロピル)ウレア;  
 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2-フェニルプロピル)ウレア; 20  
 1-(2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)-5-メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)-5-メチルピリジン - 3 - イル)ウレア;  
 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)チオフェン-3-イル)ウレア;  
 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 30  
 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)ウレア;  
 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;  
 1-(4-tert-ブチルフェニル) - 3 - (2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)-5-メチルピリジン - 3 - イル)ウレア;  
 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 40  
 1-(6-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブトキシフェニル)ウレア;  
 1-(6-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - p-トリルウレア;  
 1-(6-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル)ウレア; 50  
 1-(6-ブロモ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブトキシフェニル)ウレア;  
 1-(6-ブロモ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;



er t - プトキシフェニル)ウレア;

1-(5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-シアノピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-シアノフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-シアノフェニル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア; 10

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(ホルムアミドメチル)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

2-(2-(3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)フェノキシ)酢酸tert-ブチル;

2-(2-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)フェノキシ)酢酸tert-ブチル;

4-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-(3-p-トリルウレイド)安息香酸メチル;

4-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)安息香酸メチル; 20

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-p-トリルウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(3-メトキシフェニル)-エチル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(4-フェノキシフェニル)-エチル]-ウレア; 30

1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)エチル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(6-シアノ-2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

(S)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フェニルプロピル)ウレア; 40

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(フラン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)ウレア; 50

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1-メトキシ  
ブタン-2-イルオキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ピリジン-2-  
イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ピリジン -  
3 - イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ピリジン -4-  
イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(チオフエン -  
3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(ピリジン  
-2-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1-(ピリジン  
-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(ピリジン  
-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(ピペリジ  
ン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキ  
シ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(3-シアノベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキ  
シ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(2-メトキシベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノ  
キシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノ  
キシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキ  
シ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(3-(ジメチルアミノ)ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチ  
ルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ナフタレン -  
2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-(3-アミノプロポキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ  
シ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t -  
ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-[4-(ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノ  
キシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;

1-(4-(4-アミノブトキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピ  
リジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t -  
ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3  
- イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-メトキシ  
エトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(シクロペン  
チルオキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(pエンチル  
オキシ)フェニル)ウレア;

10

20

30

40

50

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(フラン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-イソプロポキシエトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(1-メトキシブタン-2-イルオキシ)フェニル)ウレア;

1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(1-(ピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-シクロヘキシリエトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)ウレア;

1-(3-(1-tert-ブトキシプロパン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(3-シアノベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(2-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(4-アセタミドベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

10

20

30

40

50

1-[3-(ビフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア；  
 1-(3-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(3-(3-(ジメチルアミノ)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)チオphエン-3-イル)-3-p-トリルウレア；  
 1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-p-トリルウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)チオフェン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；  
 1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；  
 1-p-トリル-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ウレア；  
 1-(2-(シクロペンチルピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；  
 1-(2-(シクロペンテニルピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-フェノキシフェニル)ウレア；  
 1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ウレア；  
 1-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-m-トリルウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア；  
 1-ビフェニル-3-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-ウレア；  
 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア；  
 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア；

10

20

30

40

50

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア；

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-フェニルウレア；

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(2-フルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-クロロフェニル)ウレア；

1-p-トリル-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3-(2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア；

1-(4-クロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(ピリジン-2-イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-メトキシフェニル)ウレア；

1-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア；

1-ビフェニル-4-イルメチル-3-[2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア；

1-m-トリル-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア；

1 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2-ヒドロキシフ 50

エニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-シアノフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロフェニル)ウレア;

1-ビフェニル-2-イルメチル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-クロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア; 10

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ウレア; 20

1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)ウレア;

(S)-1-(1-(4-プロモフェニル)エチル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレア;

1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア; 30

1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレア;

1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(キノリン-3-イル)ウレア;

1-ビフェニル-3-イル-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア; 40

1-(4-フェノキシ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)ウレア;

(S)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(1-フェニルエチル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(5-クロロ-2-メ

50

トキシフェニル)ウレア;

1-(3-フェノキシフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(イソキサゾール-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア;

1-(2,3-ジクロロベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア; 10

1-(2-クロロベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

(S)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)ウレア;

1-(4-メトキシフェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(5-メチルピリジン-2-イル)ウレア;

1-(4-アセチルフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア; 20

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(ピラジン-2-イル)ウレア;

1-(4-フルオロベンジル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-フェニルプロピル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ウレア; 30

(S)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-メチル-ベンジル)-ウレア;

1-(チアゾール-2-イル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-シクロヘキシリウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(6-シアノ-2-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ure;

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(2-(2,4,4-トリメチルクロマン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(プロピ-1-エン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフ

50

ルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(4-エトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-ヒドロキシベンタン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-イソブチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-メチル-1H-インден-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(イソブチルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 10

1-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-((R)-1-フェニルエチルアミノ)エチル)フェニル)ウレア;

3-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸エチル;

1-(2-(2-(1,2-ジメトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3,3-ジメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(4-ヒドロキシヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 20

1-(2-(3-(4-メトキシヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-シクロペンチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-[2(2-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-1-メチル-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-{2-[2-(1-メチル-1-ブトキシ-エチル)-フェノキシ]ピリジン-3-イル}-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア; 30

1-[2-(2-{1-[2-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-エトキシ]-1-メチル-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-(2-{2-[1-(2-イソブチルスルファニル-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノキシ}-ピリジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-{1-メチル-1-[2-(ピリジン-2-イルスルファニル)エトキシ]-フェノキシ}-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-{1-メチル-1-[2-(2-メチル-プロパン-1-スルフィニル)エトキシ]-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-(2-{2-[1-(2-ジイソブチルアミノ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノキシ}-ピリジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア; 40

1-[2-(2-{1-メチル-1-[2-(ピリジン-2-スルホニル)エトキシ]-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

2-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸メチル;

1-(2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-アセチル-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(4-メトキシベンジル)イソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル); 50

3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-ネオペンチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-ネオペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(3-tert-ブチル-2-メトキシイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(3-tert-ブチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(フラン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(2-モルホリノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(2-メチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(3,3-ジメチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-ヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(2-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-イソペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-((1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(シアノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;  
 1-(2-(2-ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ 50

ン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-((1H-ピロール-2-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-ヒドロキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-ネオペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(チオフェン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-シアノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(フラン-3-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(4-シアノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

4-((5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)安息香酸メチル;

またはそれらの立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

#### 【請求項 19】

治療的に有効量の請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物および医薬的に許容し得る担体からなる医薬組成物。

#### 【請求項 20】

治療的に有効量の請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物を患者に投与することを特徴とする血栓塞栓性疾患の治療法。

#### 【請求項 21】

該血栓塞栓性疾患が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、および心腔における血栓塞栓性障害からなる群から選ばれる請求項 20 の方法。

#### 【請求項 22】

該血栓塞栓性疾患が、不安定狭心症、急性冠症候群、初回心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化、末梢閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、および (a) 人工弁または他の移植片、(b) 留置カテーテル、(c) ステント、(d) 心肺バイパス、(e) 血液透析、または (f) 血栓形成を促進する人工面に血液が曝露される他の措置に起因する血栓症から選ばれる請求項 21 の方法。

#### 【請求項 23】

請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物の治療への使用。

#### 【請求項 24】

請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物の血栓塞栓性疾患の治療用医薬の製造のための使用。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、ヒトP2Y<sub>1</sub>レセプターの選択的阻害剤である新規なピリジルまたはフェニルウレア類およびその類縁体に関する。本発明は、また、それらの各種医薬組成物およびP2Y<sub>1</sub>レセプター活性の変性に応答する疾病の治疗方法を提供する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

プリンレセプターは、種々のリボシル化(ヌクレオチド)および非リボシル化(ヌクレ

10

20

30

40

50

オシド) プリン類に結合し、活性化される。この特性は、これらのレセプターを二大グループ: ヌクレオシドアデノシンに結合し、活性化されるP1 レセプター (A1, A2a, A2b および A3)、およびATP、ADP、UTPおよびUDPを含む多種のヌクレオチドで活性化される2またはそれ以上の別種のレセプターであるP2 レセプター, に分類するために用いられている。そのP2レセプターは、さらに、2つの異種タイプのレセプター; ATPに反応する細胞膜を交差するカチオン流を媒介するイオンチャネル型P2XレセプターおよびGタンパク結合レセプターである代謝型P2Y属レセプターに分けられる。ヒトでは、P2Y属レセプターは一般に7種の異なる関連するメンバー; P2Y<sub>1</sub>、P2Y<sub>2</sub>、P2Y<sub>4</sub>、P2Y<sub>6</sub>、P2Y<sub>11</sub>、P2Y<sub>12</sub>、およびP2Y<sub>13</sub>からなると考えられている(Boeynaems, J. M. et al. Drug Development Research 2000, 52, 187-9)。さらに、8番目のレセプターのP2Y<sub>14</sub>はこのクラスのものであると考えられており、それはリボシリ化ヌクレオチドに反応しないが、UDP-グルコースで活性化される (Abbracchio, M. P. et al. Trends Pharmacol. Sci. 2003, 24, 52-5)。

10

20

30

40

50

#### 【0003】

各種の研究により、特定のP2Y属レセプターのモジュレータは、糖尿病、癌、CF、および虚血再かん流傷害の治療 (Abbracchio M.P., Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-475)を含めて、各種の疾病的治療に効果があることが示唆されている(総括については、Burnstock, G. および Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9を参照)。P2Y1レセプターはヒトの臓器のほとんど至る所にあり (Jassens R; Communi D.; Pirrotton S. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996, 221, 588-593)、ミクログリア (Norenberg W. et al.; Br. J. Pharmacol. 1994, 111, 942-950) および脳星状細胞 (Salter M.W. および Hicks J.L. J. Neurosc. 1995, 15, 2961-2971) で確認されている。細胞外ATPは、P2Yレセプターを介してミクログリア細胞および/または脳星状細胞を活性化し、直接、炎症メディエイターの放出を導く。ミクログリア細胞および脳星状細胞は、アルツハイマー病および脳梗塞および多発性硬化症等の他の中枢神経炎症疾患の進行に関与すると考えられている。

#### 【0004】

P2Y属の2種、P2Y<sub>1</sub>およびP2Y<sub>12</sub>、は血小板のADPの重要なレセプターとして作用することが示されており、特に興味深いものである (Jin, J. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 8070)。ADPは、血小板のキーアクチベイターであり、血小板の活性化は動脈循環に見られるような高いせん断応力の条件下での血栓形成に極めて重要な働きをすることが知られている。さらに、より最近のデータによれば、血小板の活性化は、また、静脈循環に見られる低いせん断応力の条件下での血栓形成を媒介することが示唆されている。ADPは、P2Y<sub>1</sub>およびP2Y<sub>12</sub>の両者と同時に相互反応して血小板を活性化し、2つの別々の細胞内シグナルを生成し、両シグナルは相乗的に作用して完全な血小板の活性化をもたらす。その最初のシグナルはP2Y<sub>1</sub>レセプターの活性化を駆動するADPから発生し、細胞内のフリーCa<sup>2+</sup>の一時的増加を測定することによりきわめて容易に追跡することができる。このシグナルは、当初の変形作用を媒介し、血小板の活性化の進展を開始させるようである。第2のシグナルは、P2Y12レセプターのADP活性化でもたらされ、不可逆な血小板凝集の生成および進行を推進するようである。これら3種の構造的に関連するが別々のP2Y1阻害物質 (A3P5P, A3P5PS および A2P5P) の使用の報告 [ Daniel, J. L. et al. (J. Biol. Chem. 1998, 273, 2024-9), Savi, P. et al. (FEBS Letters 1998, 422, 291-5), および Hechler, B. et al. (Br. J. Haematol. 1998, 103, 858-66) ] が、P2Y1活性のみの阻害によりP2Y12レセプターと独立してADP-駆動の凝集を阻止しうることを観察した最初の公開であった。血小板活性化の阻害は、しばしば抗血栓活性の証拠であると考えられているが、これらのアンタゴニストは、インビボでの試験では、必要な薬理学的活性は認められなかつた。P2Y1活性の阻害が抗血栓効果を示すことをインビボで直接最初に示したのは、P2Y1ノックアウトマウスおよびP2Y<sub>1</sub>アンタゴニストMRS-2179の両方を用いた血栓塞栓症を誘引するトロンボプラスチンモデル (Baurおよび, A. および Gachet, C. Cardiovascular Drug Reviews 2003, 21, 67-76)でのレオン等の報告 (Leon, C. et al. Circulation 2001, 103, 718-23) であった。これらの結果から、ラットでの静脈および動脈の両方の血栓症の阻

止を含むように広がり (Lenain, N. et al. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9)、独立して導かれたP2Y<sub>1</sub>ノックアウトマウスを用いた第2の研究所で確認された (Fabre, J-E. et al. Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202)。それらを合わせて考慮すれば、それらのデータから、改良された薬理活性を持った新しいP2Y1アンタゴニストの発見は各種の血栓症の治療に非常に有用であろうことが示唆される。

【発明の開示】

【0005】

(発明の概要)

従って、本発明は、新規なピリジルウレア (それらの立体異性体、医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含有する) を提供し、このものは、P2Y1レセプターの選択的なインヒビターとして有用である。

【0006】

本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを製造するための製造法および中間体をも提供する。

【0007】

本発明はまた、医薬的に許容し得る担体、および本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの少なくとも1つの治療学的に有効な量を含有する医薬組成物をも提供する。

【0008】

本発明はまた、処置が必要な宿主に、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの少なくとも1つの治療学的に有効な量を投与することを含む、血小板の反応性を変性する方法をも提供する。

【0009】

本発明はまた、処置が必要な宿主に、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの少なくとも1つの治療学的に有効な量を投与することを含む、血栓塞栓性疾患を処置する方法をも提供する。

【0010】

本発明はまた、P2Y1活性の変性に応答性である他の疾患の治療における使用のための、新規なピリジルウレアをも提供する。

【0011】

本発明はまた、血栓塞栓性疾患または他の疾患の処置のための医薬の製造における、新規なピリジルウレアの使用をも提供する。

【0012】

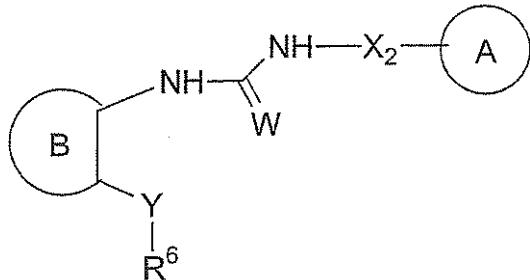
これらおよび他の実施態様 (これは、以下の詳細な記載中で明白であろう) は、本特許請求する新規な本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ形態が有効なP2Y1インヒビターであると、本発明者によって達成された。

【0013】

(好みしい実施態様の詳細な説明)

第1の実施態様において、本発明は、特に、下記式(I):

【化1】



(I)

で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、ま

10

20

30

40

50

たはプロドラッグを提供する。

上記式中、環 A は、0-5個の R<sup>1</sup> で置換された C<sub>6-10</sub> のアリール、または炭素原子および N、NR<sup>11</sup>、0、および S(0)p から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなる 5-~10-員のヘテロ環であり、該ヘテロ環は 0-5 個の R<sup>1</sup> で置換されている；

環 B は、炭素原子および N、NR<sup>11</sup>、N 0、S(0)p、および 0 から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなる 5-~6-員のヘテロ環であり、該ヘテロ環は 0-4 個の R<sup>7</sup> で置換されている、ただし環 B はチアゾリル以外の基である；

W は 0 または S；

X<sub>2</sub> は - (C R<sup>1-6</sup> R<sup>1-7</sup>)s -、または - (C R<sup>1-6</sup> R<sup>1-7</sup>)t C(O)(C R<sup>1-6</sup> R<sup>1-7</sup>)r -；

10

Y は O、S、NH、-O-C-R<sup>1-8</sup>-R<sup>1-9</sup>-、-C-H=C-H-、または -C(=O)-；

R<sup>1</sup> は、それぞれ独立して、=O、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SiMe<sub>3</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C(O)R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)tN<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>14</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>14</sup>C(O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)nC(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>14</sup>CO(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)nOR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)r-CR<sup>13</sup>(=NOR<sup>c</sup>)、-S(0)p NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-NR<sup>14</sup>S(0)p NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>S(0)pR<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>1-8</sub> アルキル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>2-8</sub> アルケニル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>2-8</sub> アルキニル、0-5 個の R<sup>b</sup> で置換された -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-13</sub> 炭素環、または -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子および N、NR<sup>11</sup>、0、および S(0)p から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなり 0-5 個の R<sup>b</sup> で置換されている；

20

あるいは、隣接する 2 個の炭素原子上の 2 個の R<sup>1</sup> がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子および N、NR<sup>11</sup>、0、および S(0)p から選ばれる 0-3 個の追加ヘテロ原子および 0-2 個のカルボニル基からなる 5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は 0-4 個の R<sup>b</sup> で置換されている；

R<sup>6</sup> は、0-3 個の R<sup>6-a</sup> で置換された -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)n-フェニルまたは 0-3 個の R<sup>6-a</sup> で置換された -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)n-ピリジル；

R<sup>6-a</sup> は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、-(CR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>)r-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(0)pNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキルオキシ、C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ-、C<sub>1-4</sub> アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub> アルキル-O-C(O)-、C<sub>1-4</sub> アルキル-C(O)NH-、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>1-8</sub> アルキル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>2-8</sub> アルケニル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>2-8</sub> アルキニル、0-2 個の R<sup>e</sup> で置換された -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-10</sub> 炭素環、または -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子および N、NR<sup>11</sup>、0、および S(0)p から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなり 0-2 個の R<sup>e</sup> で置換されている；

30

あるいは、隣接する原子上の 2 個の R<sup>6-a</sup> がそれらが結合する原子と共に炭素原子および N、NR<sup>11</sup>、0、および S(0)p から選ばれる 0-2 個のヘテロ原子、0-1 個のカルボニル基および 0-3 個の二重結合からなる 5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は 0-2 個の R<sup>b</sup> で置換されている；

40

R<sup>7</sup> は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(0)pNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>1-8</sub> アルキル、0-2 個の R<sup>a</sup> で置換された C<sub>2-8</sub> アルケニル、0-3 個の R<sup>b</sup> で置換された -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-10</sub> 炭素環、または -(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子および N、NR<sup>7b</sup>、0、および S(0)p から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなり 0-3 個の R<sup>b</sup> で置換されている；

あるいは、隣接する 2 個の炭素原子上の 2 個の R<sup>7</sup> が炭素原子および 0、N、NR<sup>7b</sup>、および S(0)p から選ばれる 0-3 個のリングヘテロ原子からなる 5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は 0-2 個の R<sup>7c</sup> で置換されている；

50

$R^7$ <sup>b</sup>は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)$ ベンジル、またはベンジル；

$R^7$ <sup>c</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、0-3個の $R^b$ で置換されたフェニル、または0-3個の $R^b$ で置換されたベンジル；

$R^{11}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-4}$ アルコキシ、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-1個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルケニル、0-1個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルキニル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-C(O)O(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)O(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)O(CH_2)n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)NH(CH_2)n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-S(O)_2(C_{1-8}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(CR^fR^f)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)r-5-~10-員ヘテロ環$ ；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は0-2個の $R^b$ で置換されており、該ヘテロアリールおよびヘテロ環は0-2個の $R^b$ で置換され、炭素原子およびN、 $NR^f$ 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる；

$R^{12}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)OCH_2(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nC(O)OCH_2(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(CH_2)nOC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)nOC(O)(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nOC(O)(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(CH_2)nC(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)nC(O)O(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nC(O)(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(CH_2)nC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)nC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nC(O)NH(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(CH_2)tOC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)tOC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)tOC(O)NH(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(CR^fR^f)n-(C_{6-10}$ アリール)、または $-(CR^fR^f)n-5-~10-員ヘテロアリール$ ；ここに該アルキルおよびアリールは0-2個の $R^g$ で置換されており、該ヘテロアリールは0-2個の $R^g$ で置換され、炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる；

$R^{13}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、または $-(CH_2)n$ -フェニル；

あるいは、 $R^{12}$ および $R^{13}$ が同じ窒素原子に結合しているときは、互い結合して、炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(O)pから選ばれる1-2個の追加のヘテロ原子からなる5-~10-員ヘテロ環を形成しており；

$R^{14}$ 、それぞれ独立して、H、0-2個の $R^{14a}$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0-2個の $R^{14a}$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0-2個の $R^{14a}$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0-3個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-~10-員ヘテロ環$ で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個の $R^g$ で置換されている；

$R^{14a}$ 、それぞれ独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $OR^f$ 、Cl、F、Br、I、=O、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、または $-S(O)pR^f$ ；

$R^{16}$ 、それぞれ独立して、H、F、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、または0-2個の $R^b$ で置換された $-(CH_2)r$ -フェニル；

$R^{17}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、または $-(CH_2)n$ -フェニル；

あるいは、同じ炭素原子に結合している $R^{16}$ および $R^{17}$ は、互い結合して、炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素

10

20

30

40

50

環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

あるいは、隣接する原子に結合している2個のR<sup>16</sup>が、互い結合して、炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、H、F、またはC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、H、OH、-C(O)OR<sup>f</sup>、またはC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sup>a</sup>は、それぞれ独立して、F、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(0)pNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、0-3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>r-5-~10</sub>-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR<sup>e</sup>で置換されている；

R<sup>b</sup>は、それぞれ独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(0)pNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキルオキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)NH-、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>r-5-~10</sub>-員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR<sup>e</sup>で置換されている；

R<sup>c</sup>は、それぞれ独立して、H、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、0-2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>6-10</sub>アリール、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r-5-~10</sub>-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR<sup>e</sup>で置換されている；

R<sup>d</sup>は、それぞれ独立して、CF<sub>3</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、0-2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>r-5-~10</sub>-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR<sup>e</sup>で置換されている；

R<sup>e</sup>は、それぞれ独立して、H、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>f</sup>、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-フェニル、-S(0)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(0)p-OR<sup>h</sup>、-(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、Si(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、0-2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0-2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0-2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0-2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、0-2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>6-10</sub>アリール、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>r-5-~10</sub>-員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR<sup>g</sup>で置換されている；

R<sup>f</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル；

R<sup>g</sup>は、それぞれ独立して、H、=O、OR<sup>f</sup>、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>-フェニル、-S(0)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(0)p-C<sub>1-4</sub>アルキル、-S(0)p-フェニル、-(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、またはC<sub>2-6</sub>アルキニル；

R<sup>h</sup>は、それぞれ独立して、0-2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0-2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-5-~10</sub>-員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR<sup>g</sup>で置換されている；

R<sup>i</sup>は、それぞれ独立して、H、0-2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0-2個のR<sup>g</sup>で置

10

20

30

40

50

換された- $(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、または- $(\text{CH}_2)_n$ -5-~10-員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR<sup>g</sup>で置換されている；

nは、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

rは、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれ；

sは、それぞれ、0、1、2、および3から選ばれ；そして

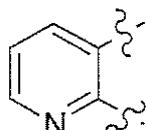
tは、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれる；

ただし、

(i) 環 B が

10

【化2】



であって、

a) Yが0、環 A が3-CF<sub>3</sub>-フェニルであるときは、R<sup>6</sup>は4-Me-フェニル以外の基；

b) Yが0、環 A がチエニル、フェニル、ジメチル置換フェニルまたはフルオロフェニルであるときは、R<sup>6</sup>はメチル置換ジヒドロインデニル以外の基；

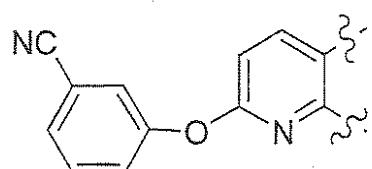
20

c) Yが0、環 A が非置換チアゾリルであるときは、R<sup>6</sup>はフェニルまたは置換フェニル以外の基；

d) YがS、環 A がフェニルであるときは、R<sup>6</sup>は4-Me-フェニル以外の基；

(ii) 環 B が

【化3】

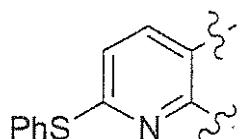


30

であり、Yが0であるときは、環 A は3-CN-フェニル以外の基であり；または

(iii) 環 B が

【化4】



であり、YがSであるときは、環 A はフェニルまたは置換フェニル以外の基である。

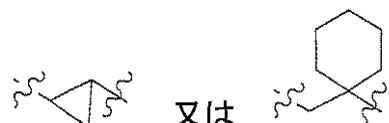
40

【0014】

第2の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

X<sub>2</sub>が単結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CHMe-、-CH<sub>2</sub>CHMe-、-CH<sub>2</sub>CO-、

【化5】



50

## 【0015】

第3の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

YがO、S、NH、-OCH<sub>2</sub>-、-OCHMe-、-OCH(CO<sub>2</sub>Me)-、-CH=CH-、または-CO NH-である。

## 【0016】

第4の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

WがOで、YがO、S、またはNHである。

## 【0017】

第5の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。 10

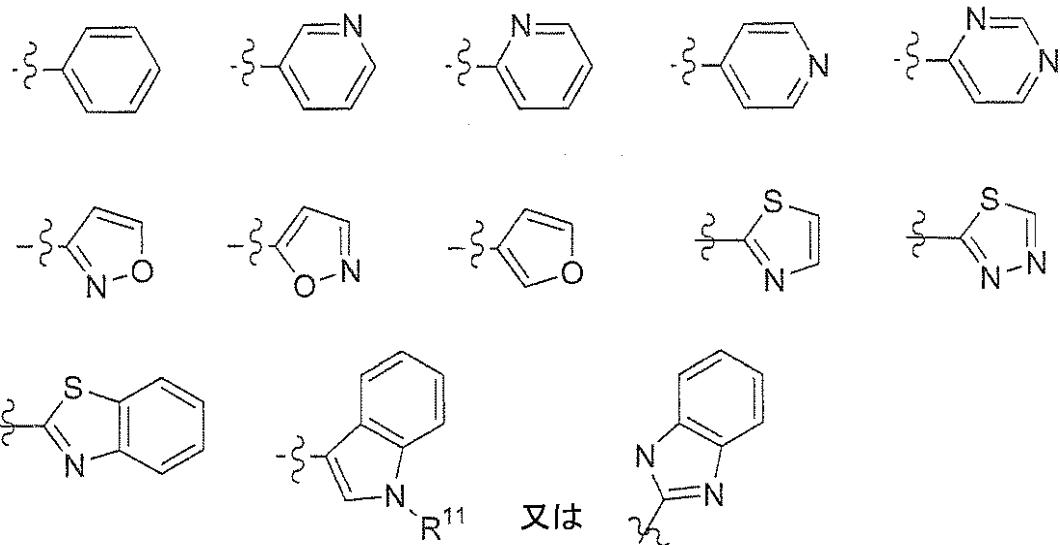
環Aが0-5個のR<sup>1</sup>で置換され、かつフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、およびベンズイミダゾリルから選ばれる基である。

## 【0018】

第6の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

環Aが0-5個のR<sup>1</sup>で置換され、かつ下記式:

## 【化6】



から選ばれる基である。

## 【0019】

第7の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

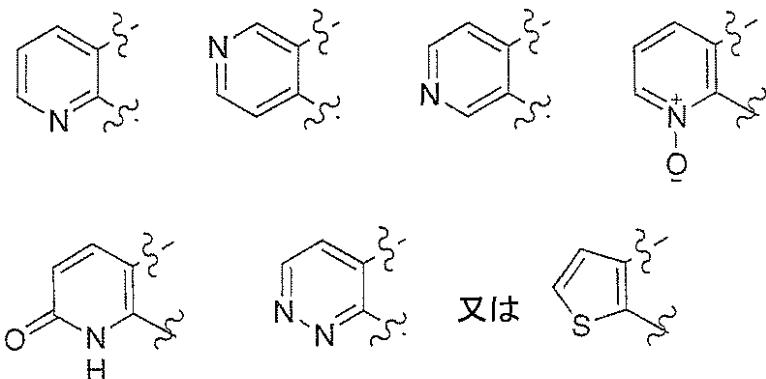
環Bが0-3個のR<sup>7</sup>で置換され、かつ下記式:

10

20

30

## 【化7】



10

から選ばれる基である。

## 【0020】

第8の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

$R^1$ が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-(CR^fR^f)r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0-5個の $R^b$ で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)r-5-~10-員ヘテロ環$ で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個の $R^b$ で置換されている；

20

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の $R^1$ がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個の $R^b$ で置換されている。

## 【0021】

第9の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

30

$R^6$ が、0-3個の $R^{6a}$ で置換された $-(CR^fR^f)n$ -フェニルまたは0-3個の $R^{6a}$ で置換された $-(CR^fR^f)n$ -ピリジルであり；

$R^{6a}$ が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^fR^f)r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキルオキシ-、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ-、 $C_{1-4}$ アルキルチオ-、 $C_{1-4}$ アルキル-C(0)-、 $C_{1-4}$ アルキル-O-C(0)-、 $C_{1-4}$ アルキル-C(0)NH-、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0-2個の $R^e$ で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)r-5-~10-員ヘテロ環$ で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の $R^e$ で置換されている；

40

あるいは、隣接する原子上の2個の $R^{6a}$ がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の $R^b$ で置換されている。

## 【0022】

第10の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

$R^{11}$ が、それぞれ独立して、H、 $C_{1-4}$ アルコキシ、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)n$ フェニル、 $-C(O)(CH_2)n$

50

0)O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、-C(0)O(CH<sub>2</sub>)n(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(0)O(CH<sub>2</sub>)nフェニル、-C(0)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(0)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(0)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(0)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)nフェニル、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)r-5-~10-員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されており、該ヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換され、炭素原子およびN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる。

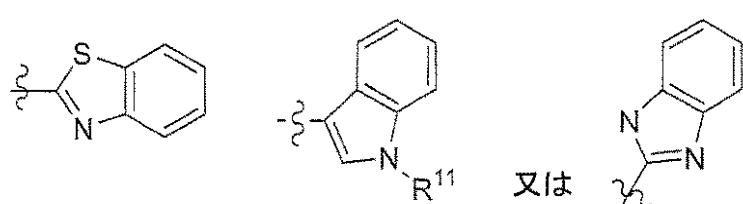
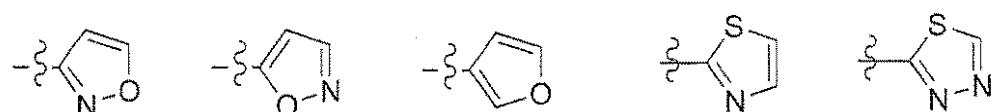
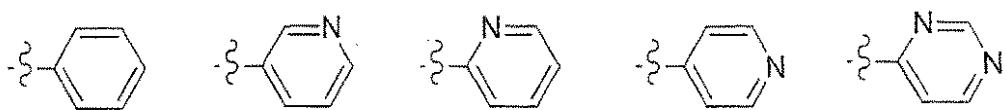
## 【0023】

第11の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

環Aが0-5個のR<sup>1</sup>で置換され、かつ下記式：

10

## 【化8】



20

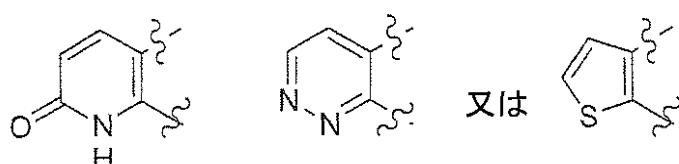
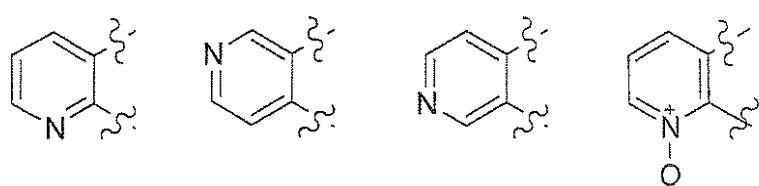
又は

から選ばれる基であり；

環Bが0-3個のR<sup>7</sup>で置換され、かつ下記式：

30

## 【化9】



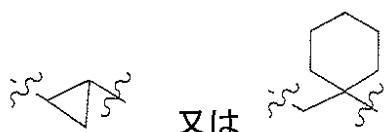
40

から選ばれる基であり；

Wが0であり；

X<sub>2</sub>が単結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CHMe-、-CH<sub>2</sub>CHMe-、-CH<sub>2</sub>CO-、

## 【化10】



又は

であり；

YがO、S、NH、-OCH<sub>2</sub>-、-OCHMe-、-OCH(CO<sub>2</sub>Me)-、-CH=CH-、または-CONH-であり；

50

$R^1$ が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-(CR^fR^f)r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0-5個の $R^b$ で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)r-5-~10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個の $R^b$ で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の $R^1$ がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個の $R^b$ で置換されており；

$R^6$ が、0-3個の $R^{6a}$ で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニルまたは0-3個の $R^{6a}$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ピリジルであり；

$R^{6a}$ が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}$ アルキル) $_3$ 、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキルオキシ-、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ-、 $C_{1-4}$ アルキルチオ-、 $C_{1-4}$ アルキル-C(O)-、 $C_{1-4}$ アルキル-0-C(O)-、 $C_{1-4}$ アルキル-C(O)NH-、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0-2個の $R^e$ で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)r-5-~10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の $R^e$ で置換されている；

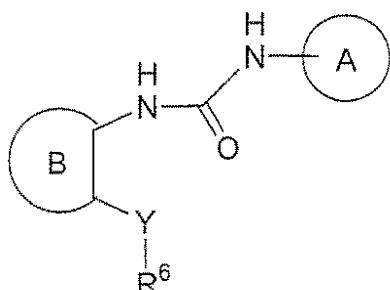
あるいは、隣接する原子上の2個の $R^{6a}$ がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、 $NR^{11}$ 、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の $R^b$ で置換されており；

$R^{11}$ が、それぞれ独立して、H、 $C_{1-4}$ アルコキシ、0-2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)(O)(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CR^fR^f)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)r-5-~10$ -員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個の $R^b$ で置換されており、該ヘテロ環は0-2個の $R^b$ で置換され、炭素原子およびN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる。

#### 【0024】

第12の実施態様において、本発明は、下記式(Ia)：

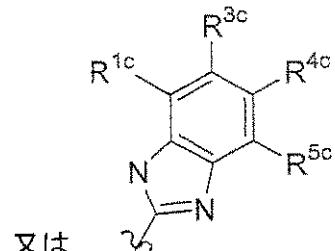
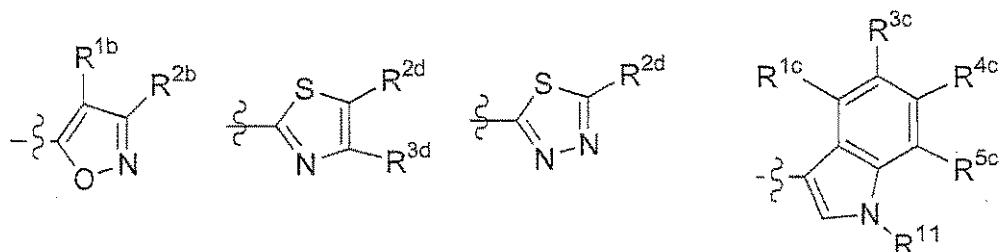
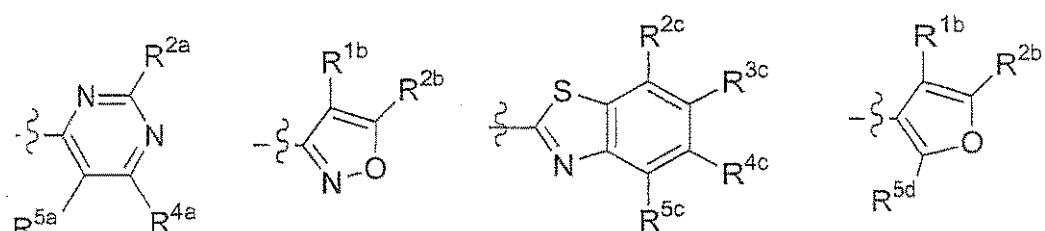
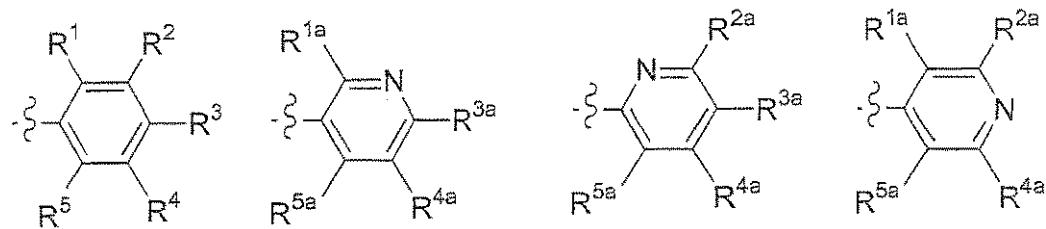
#### 【化11】



(Ia)

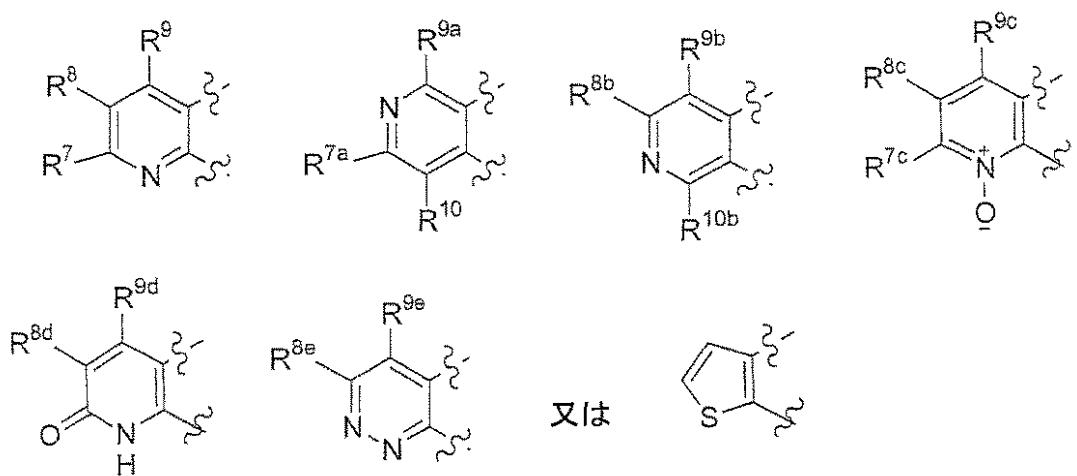
で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

上記式中、環 A は  
【化 1 2】



又は

環 B は  
【 化 1 3 】



$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、NH<sub>2</sub>、またはOH；  
 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ および $R^{3d}$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、O  
Me、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-  
Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シク

ロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-0Me-ベンゾキシ、3-0Me-ベンゾキシ、4-0Me-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル);

R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5c</sup>、およびR<sup>5d</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>0-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NET<sub>2</sub>、-NPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH(Me)OBn、-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)、-CH(Me)O(4-OPh-Bn)、-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、-CH<sub>2</sub>NHBn、-CH<sub>2</sub>NH(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH<sub>2</sub>N(Me)Bn、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>(6-Cl-ピリジン-3-イル)、-CH(Me)N(Me)(i-Bu)、-CH(Me)N(Me)Bn、-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-3-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-チエン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Me-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Cl-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Et)Bn、-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)、-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CN、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CO(NMe)(Bn)、-CH(Me)-イソインドリン-2-イル、-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-0Me-ベンゾキシ、3-0Me-ベンゾキシ、2-0Me-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロヘキシルペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メト

10

20

30

40

50

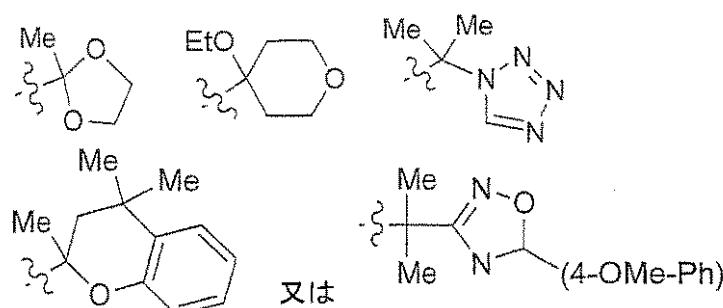
キシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)2、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または、-CO<sub>2</sub>Me、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OMeから選ばれる基で適宜置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキル；

あるいは、R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup> + R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup> + R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup> + R<sup>2a</sup>、R<sup>2a</sup> + R<sup>3a</sup>、R<sup>3a</sup> + R<sup>4a</sup>、R<sup>4a</sup> + R<sup>5a</sup>、R<sup>1b</sup> + R<sup>2b</sup>、R<sup>1c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2d</sup> + R<sup>3d</sup>、R<sup>3c</sup> + R<sup>4c</sup>、またはR<sup>4c</sup> + R<sup>5c</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子および0-3個のN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれるヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>6</sup>は、0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジル；

R<sup>6a</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)<sub>2</sub>CN、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OEt、-C(Me)<sub>2</sub>OPr、-CHMeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OBu、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)(OMe)CH<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(i-Bu)<sub>2</sub>、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSi(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Et)<sub>2</sub>OH、-C(Pr)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OEt、-C(Et)<sub>2</sub>OPr、COMe、COPh、CO<sub>2</sub>Me、CO<sub>2</sub>Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO<sub>2</sub>(t-Bu)、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(t-Bu)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe<sub>3</sub>；

#### 【化14】



であり；

あるいは、隣接する原子上の2個のR<sup>6a</sup>がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>7</sup>、R<sup>7a</sup>、およびR<sup>7c</sup>は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)H；

R<sup>8</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、およびR<sup>8e</sup>は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF<sub>3</sub>；

R<sup>9</sup>、R<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>9c</sup>、R<sup>9d</sup>、およびR<sup>9e</sup>は、それぞれ独立して、HまたはMe；

10

20

30

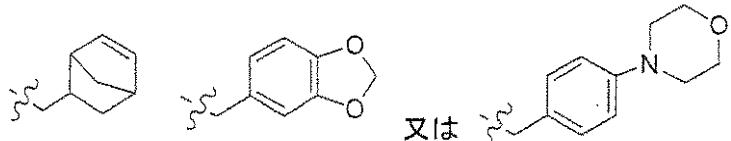
40

50

$R^{10}$ 、および $R^{10a}$ は、それぞれ独立して、HまたはMe;

$R^{11}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OMe$ 、 $-C(0)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(0)$ フェニル、 $-C(0)$ ベンジル、 $-C(0)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(0)O$ ベンジル、 $-S(0)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(0)_2$ フェニル、 $-S(0)_2$ ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェニル、フェニルプロピル、 $-CH_2CH(Me)Ph$ 、 $1H$ -ピロール-2-イルメチル、 $1-Me$ -ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、 $2-F$ -Bn、 $2-OH$ -Bn、 $2-CN$ -Bn、 $3-CN$ -Bn、 $4-CN$ -Bn、 $4-OMe$ -Bn、 $4-CO_2Me$ -Bn、

【化15】



10

であり；

Yは、O、S、またはNH;

$R^b$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、 $OH$ 、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジル；

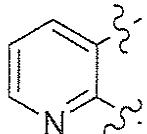
nは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

20

ただし、環Bが

【化16】



であって、

a) YがO、環Aが $3-CF_3$ -フェニルであるときは、 $R^6$ は $4-OMe$ -フェニル以外の基；

b) YがO、環Aが非置換チアゾリルであるときは、 $R^6$ はフェニルおよび置換フェニル以外の基；

c) YがS、環Aがフェニルであるときは、 $R^6$ は $4-Me$ -フェニル以外の基；

である。

【0025】

第13の実施態様においては、第12の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(Ia)の化合物を提供する。

$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ が、それぞれ独立して、H、F、Cl、または $OH$ ；

$R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ および $R^{3d}$ が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、 $t-Bu$ 、 $OMe$ 、 $OBu$ 、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、 $4-Me$ -シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、 $2-OMe$ -ベンゾキシ、 $3-OMe$ -ベンゾキシ、 $4-OMe$ -ベンゾキシ、 $4-Cl$ -ベンゾキシ、 $3-CN$ -ベンゾキシ、 $4-CN$ -ベンゾキシ、 $3-NMe_2$ -ベンゾキシ、 $2-CF_3$ -ベンゾキシ、 $3-OCF_3$ -ベンゾキシ、 $4-OCF_3$ -ベンゾキシ、 $4-CO_2Me$ -ベンゾキシ、 $4-NHCOMe$ -ベンゾキシ、 $4-Ph$ -ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-

40

エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-

50

イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>、およびR<sup>4c</sup>が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>0-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)OH、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェニチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4',5,5'-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または-CO<sub>2</sub>Me、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OMeから選ばれる基で適宜置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキル；

R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5c</sup>、およびR<sup>5d</sup>は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、またはOMe；

あるいは、R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup>+R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>+R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup>+R<sup>2a</sup>、R<sup>2a</sup>+R<sup>3a</sup>、R<sup>3a</sup>+R<sup>4a</sup>、R<sup>4a</sup>+R<sup>5a</sup>、R<sup>1b</sup>+R<sup>2b</sup>、R<sup>1c</sup>+R<sup>3c</sup>、R<sup>2c</sup>+R<sup>3c</sup>、R<sup>2d</sup>+R<sup>3d</sup>、R<sup>3c</sup>+R<sup>4c</sup>、またはR<sup>4c</sup>+R<sup>5c</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-3個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている。

### 【0026】

第14の実施態様においては、第12の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(Ia)の化合物を提供する。

環Aが、下記式：

10

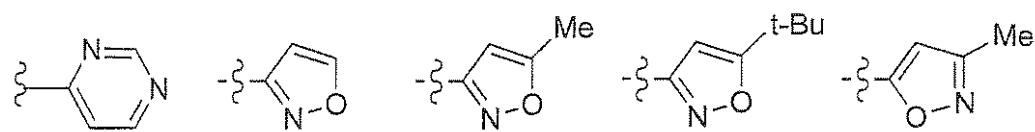
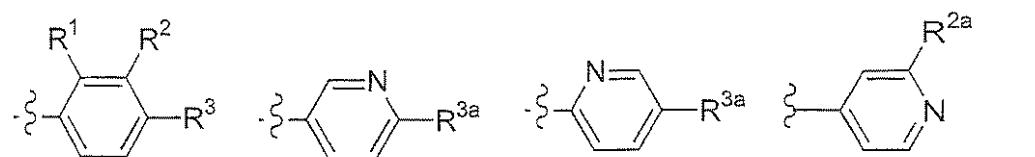
20

30

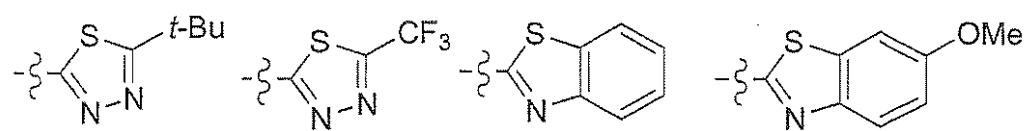
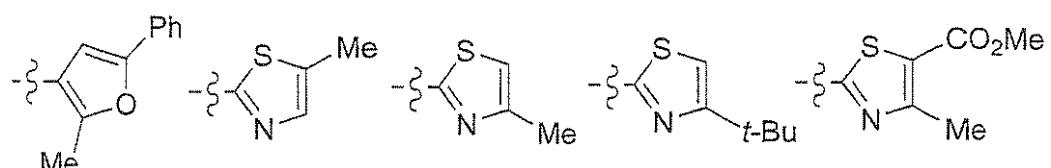
40

50

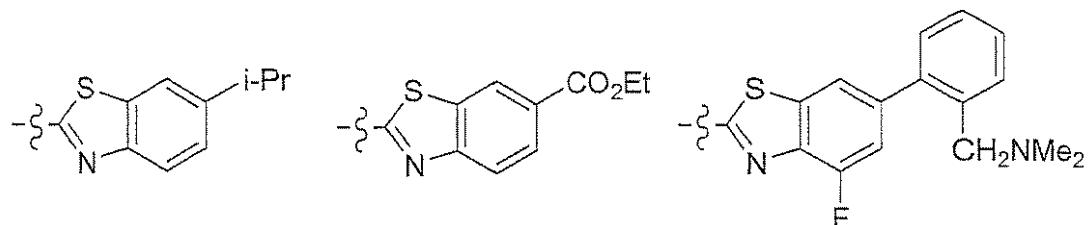
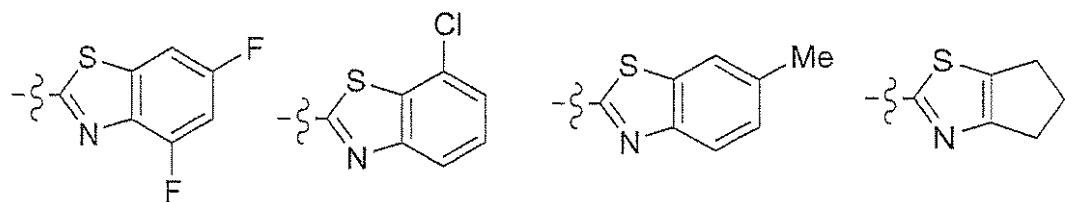
【化17】



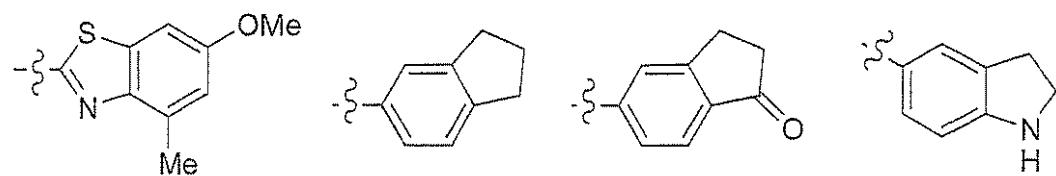
10



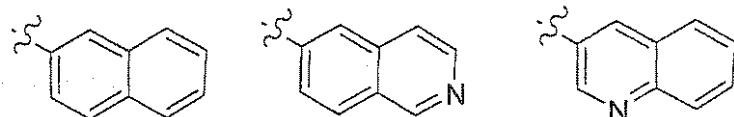
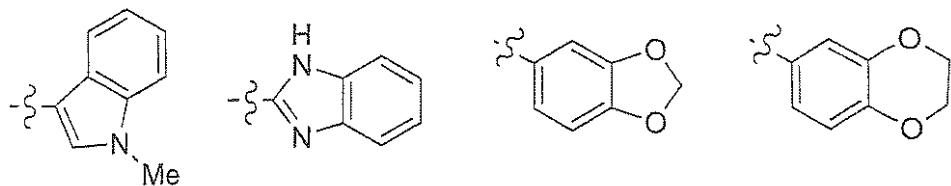
20



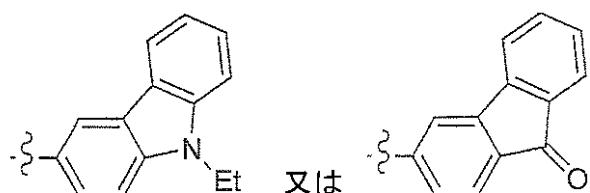
30



【化18】



10



で示される基であり；

 $R^1$ がH、またはF；

20

$R^2$ がH、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOME-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

 $R^2$ がF、Cl、Br、Me、またはt-Bu；

$R^3$ がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-NEt<sub>2</sub>、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>OH、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOME、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキ

40

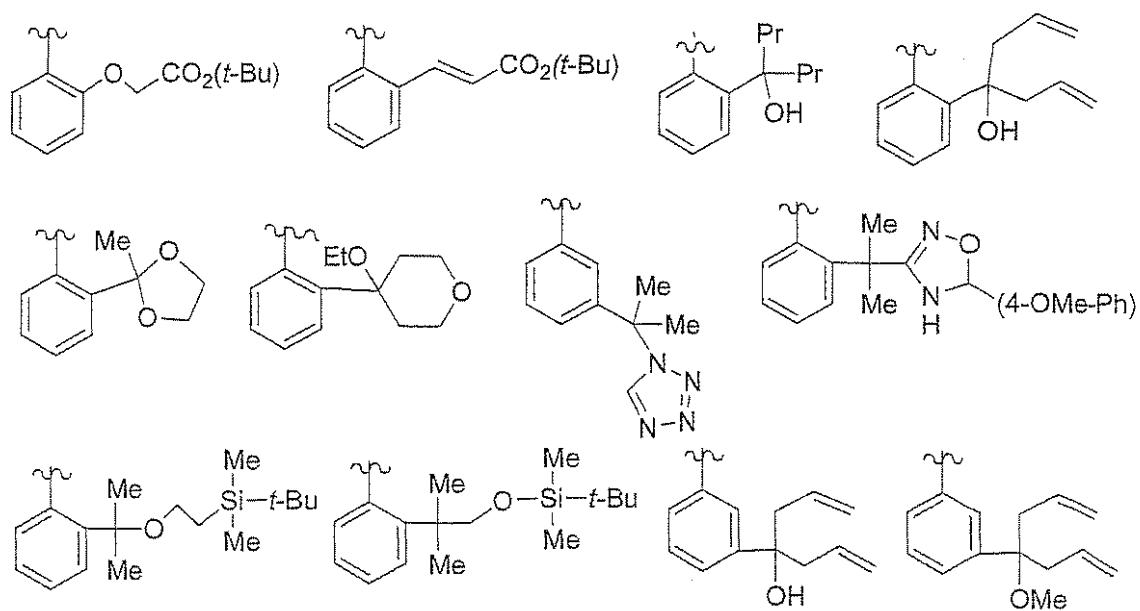
50

シ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、  
10 (1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH<sub>2</sub>OH-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロブチル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>；  
20

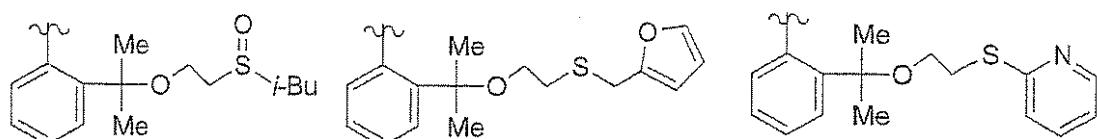
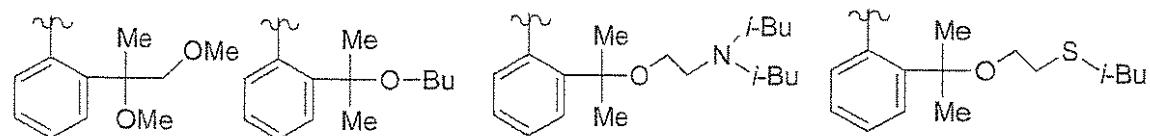
R<sup>3a</sup>がMe、Cl、CF<sub>3</sub>、-NHPH、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシ；

R<sup>6</sup>が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>CN-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、3-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OH-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO<sub>2</sub>Et-Ph、3-CO<sub>2</sub>Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-F-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-Cl-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO<sub>2</sub>Me-3-F-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Bn、1-ナフチル、  
30

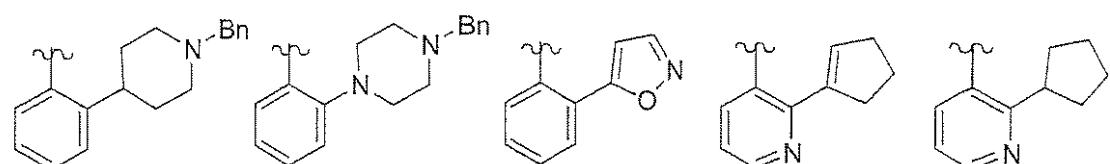
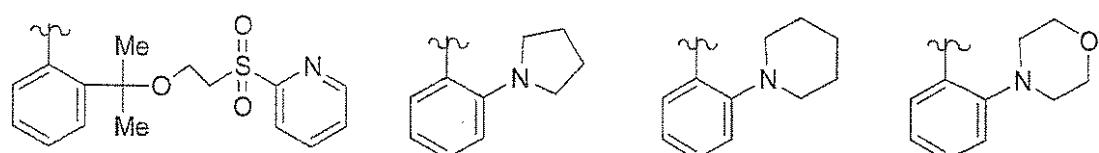
【化19】



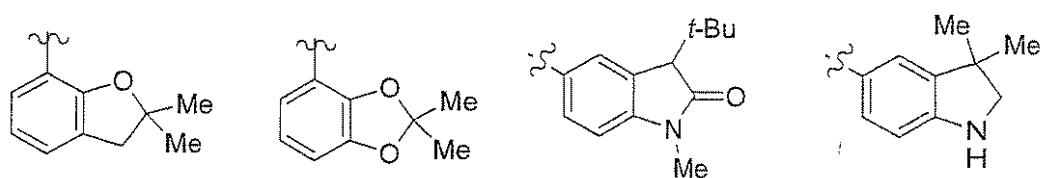
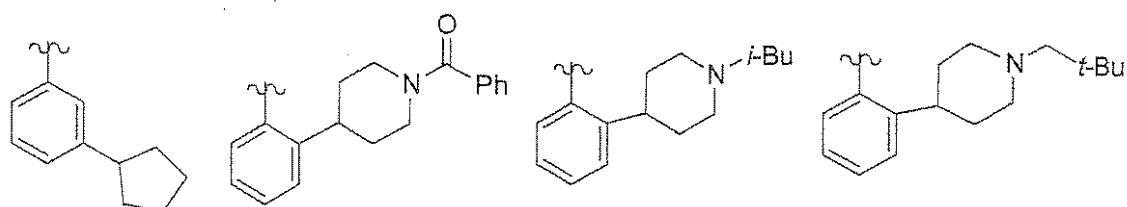
【化 2 0】



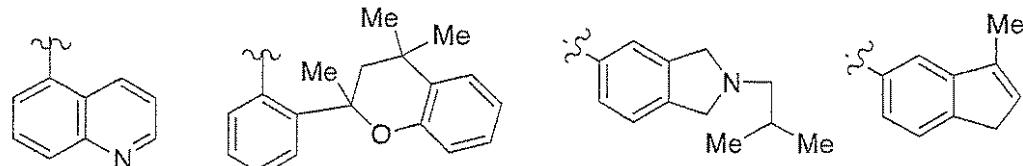
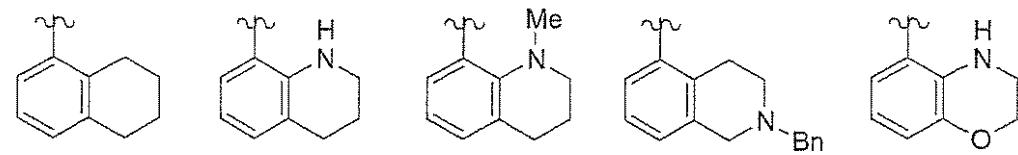
10



20

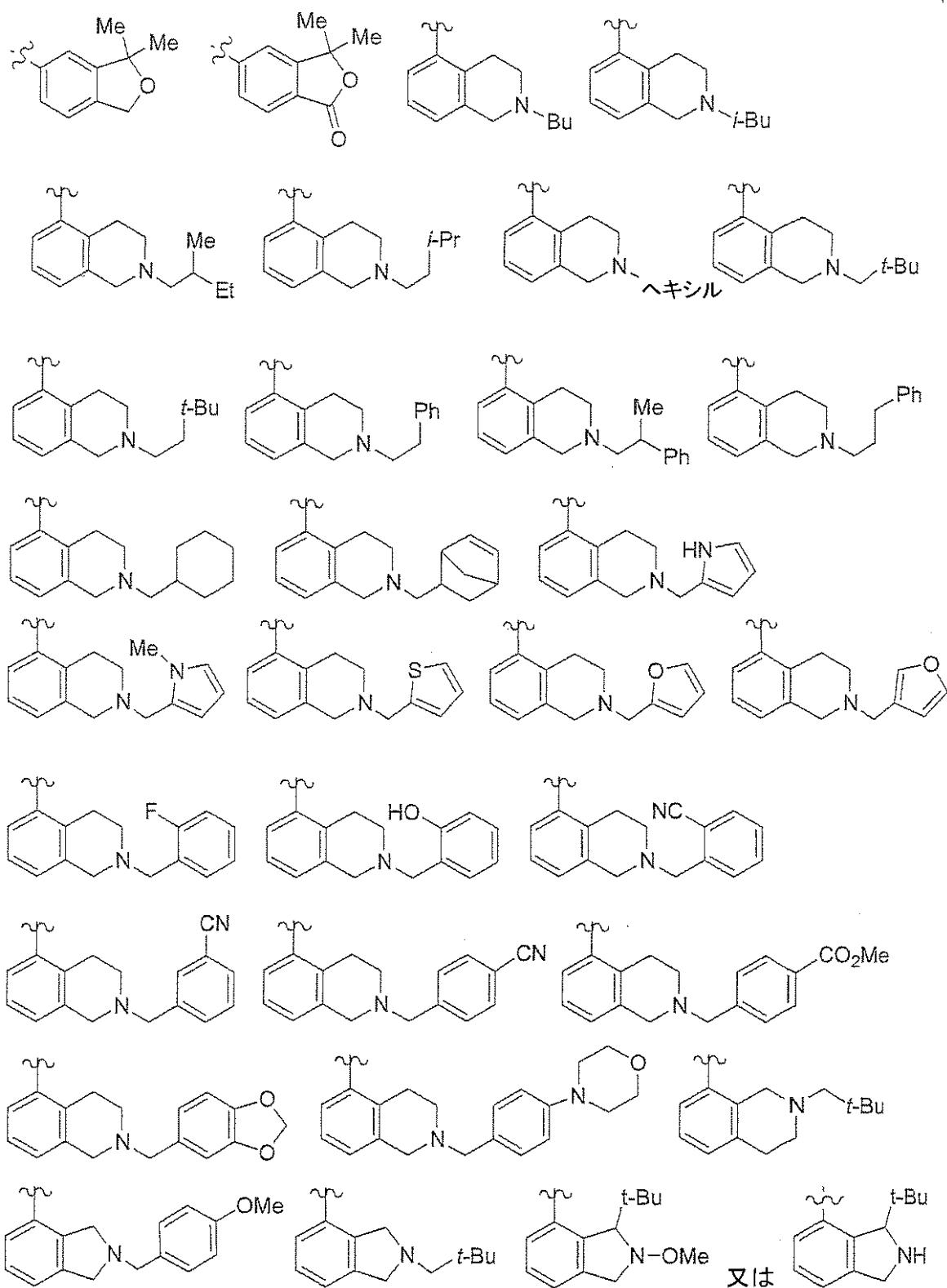


30



40

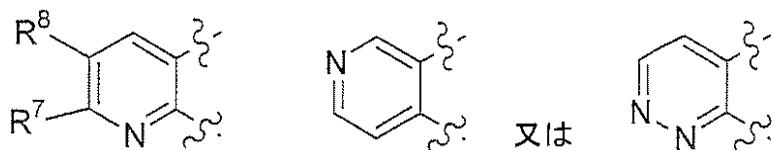
【化21】



であり；

環 B が、下記式：

## 【化22】



で示される基であり；

$R^7$ がH、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)H；

$R^8$ がH、Me、Cl、Br、CN、またはCF<sub>3</sub>；および

YがO、S、またはNHである。

10

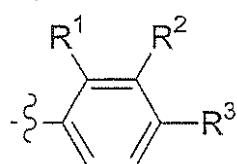
20

## 【0027】

第15の実施態様においては、第12の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(Ia)の化合物を含む。

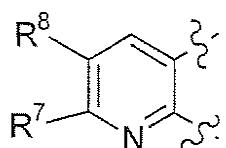
環Aが

## 【化23】



環Bが

## 【化24】



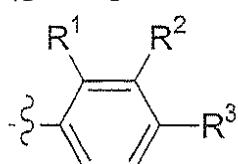
YがOである。

30

## 【0028】

他の実施態様において、本発明は、環Aが

## 【化25】



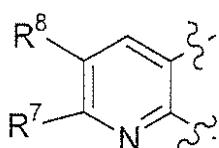
である式(Ia)の化合物を含む。

## 【0029】

他の実施態様において、本発明は、環Bが

40

## 【化26】



である式(Ia)の化合物を含む。

## 【0030】

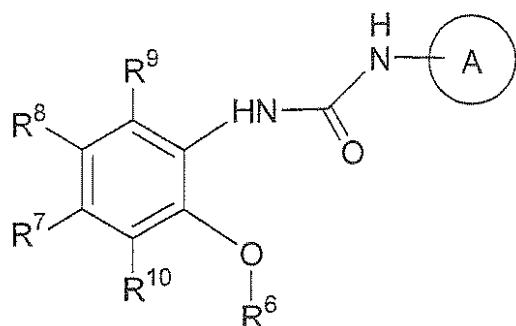
他の実施態様において、本発明は、YがOである式(Ia)の化合物を含む。

## 【0031】

50

第16の実施態様において、本発明は、下記式 (IIb) :

【化27】



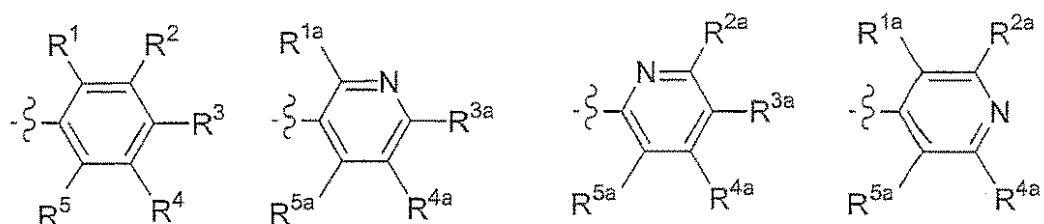
(IIb)

10

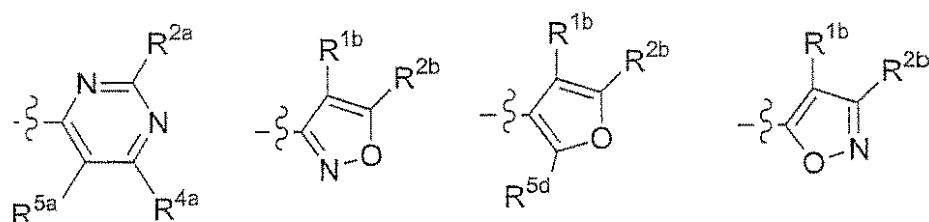
で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

上記式中、環 A は

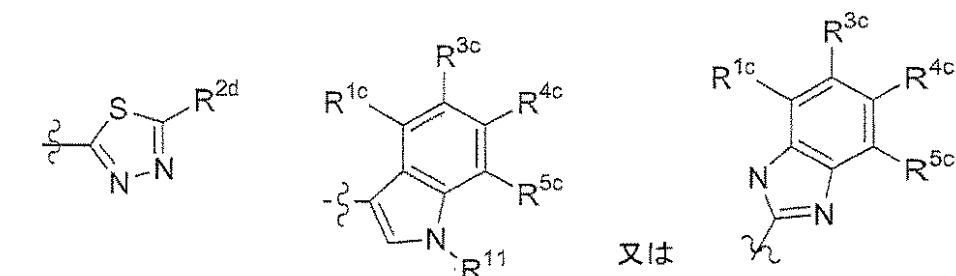
【化28】



20



30



又は

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、それぞれ独立して、H、F、Cl、またはOH；  
 R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup> および R<sup>3d</sup> は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、O  
 Me、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-  
 Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シク  
 ロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキ  
 シ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、  
 3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベン  
 ゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキ  
 シ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキ  
 シ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-

40

50

イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3c}$ 、および $R^{4c}$ が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-NPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-(3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または、-CO<sub>2</sub>Me、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>OMeから選ばれる基で適宜置換されたC<sub>3-6</sub>シクロアルキル；

$R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5c}$ 、および $R^{5d}$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、またはOMe；

あるいは、R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup> + R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup> + R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup> + R<sup>2a</sup>、R<sup>2a</sup> + R<sup>3a</sup>、R<sup>3a</sup> + R<sup>4a</sup>、R<sup>4a</sup> + R<sup>5a</sup>、R<sup>1b</sup> + R<sup>2b</sup>、R<sup>1c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2c</sup> + R<sup>3c</sup>、R<sup>2d</sup> + R<sup>3d</sup>、R<sup>3c</sup> + R<sup>4c</sup>、またはR<sup>4c</sup> + R<sup>5c</sup>は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)pから選ばれる0-3個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>6</sup>は、0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0-3個のR<sup>a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジル；

10

20

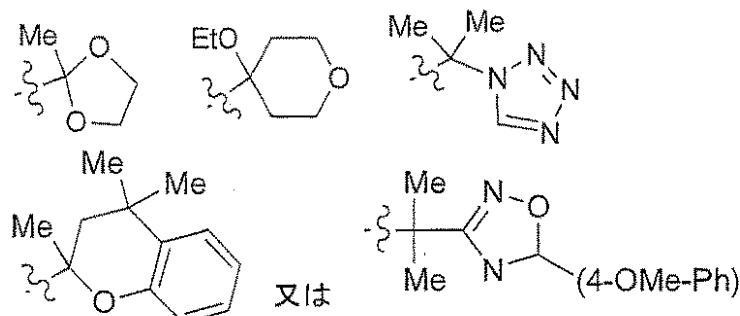
30

40

50

$R^{6a}$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)<sub>2</sub>CN、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OEt、-C(Me)<sub>2</sub>OPr、-CHMeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OBu、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)(OMe)CH<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(i-Bu)<sub>2</sub>、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSi(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Et)<sub>2</sub>OH、-C(Pr)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OEt、-C(Et)<sub>2</sub>OPr、COMe、COPh、CO<sub>2</sub>Me、CO<sub>2</sub>Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO<sub>2</sub>(t-Bu)、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(t-Bu)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe<sub>3</sub>、

## 【化29】



10

20

であり；

あるいは、隣接する原子上の2個のR<sup>6a</sup>がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR<sup>b</sup>で置換されている；

R<sup>7</sup>は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)H；

30

R<sup>8</sup>は、H、Me、Cl、Br、またはCN；

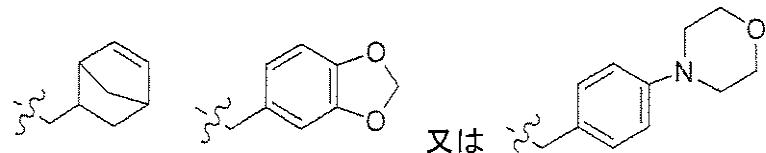
R<sup>9</sup>は、HまたはMe；

R<sup>10</sup>は、HまたはMe；

R<sup>11</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、OMe、-C(O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(O)フェニル、-C(O)ベンジル、-C(O)O(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(O)Oベンジル、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>フェニル、-S(O)<sub>2</sub>ベンジル、シクロヘキシリメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、-CH<sub>2</sub>CH(Me)Ph、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO<sub>2</sub>Me-Bn、

## 【化30】

40



であり；

R<sup>b</sup>は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>アルキル、OH、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、フェニル、またはベンジル；

nは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

50

ただし、

(i)  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  が H、 $R^6$  が Ph であるときは、環 A は Ph、4-F-Ph、4-Cl-Ph、4-Me-Ph、4-OMe-Ph、4-OBn-Ph、2,4-ジCl-Ph、および 3,4-ジOMe-Ph 以外の基；

(ii)  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  が  $H$ 、 $R^6$  が  $4\text{-Cl-Ph}$  であるときは、環 A は  $Ph$  および  $4\text{-Cl-Ph}$  以外の基：

(iii)  $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  が H、 $R^8$  が Cl、 $R^6$  が Ph であるときは、環 A は  $4-CO_2Et-Ph$  以外の基；

(iv)  $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  が  $H$ 、 $R^8$  が  $F$  または  $Cl$ 、 $R^6$  が  $4-F-Ph$  であるときは、環 A は  $4-Cl-Ph$  以外の基；

(v)  $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  が  $H$ 、 $R^8$  が  $F$ 、 $Cl$ 、または  $Br$ 、 $R^6$  が  $4-F-Ph$ 、 $4-Cl-Ph$  または  $4-Br-Ph$  10 、であるときは、環 A は  $3-Cl-Ph$ 、 $2,4-ジCl-Ph$ 、および  $3,4-ジCl-Ph$  以外の基；または

(vi)  $R^7$  および  $R^8$  が Cl、 $R^9$  および  $R^{10}$  が H、 $R^6$  が 4-Cl-Ph であるときは、環 A は 3,4-ジ Cl-Ph 以外の基である。

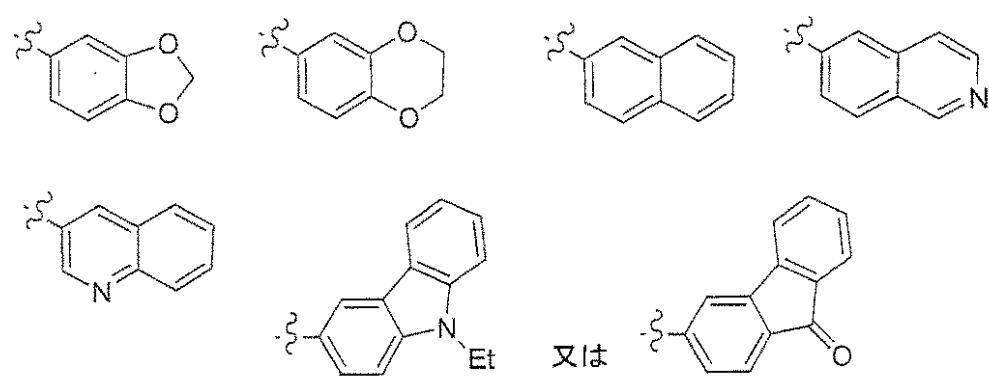
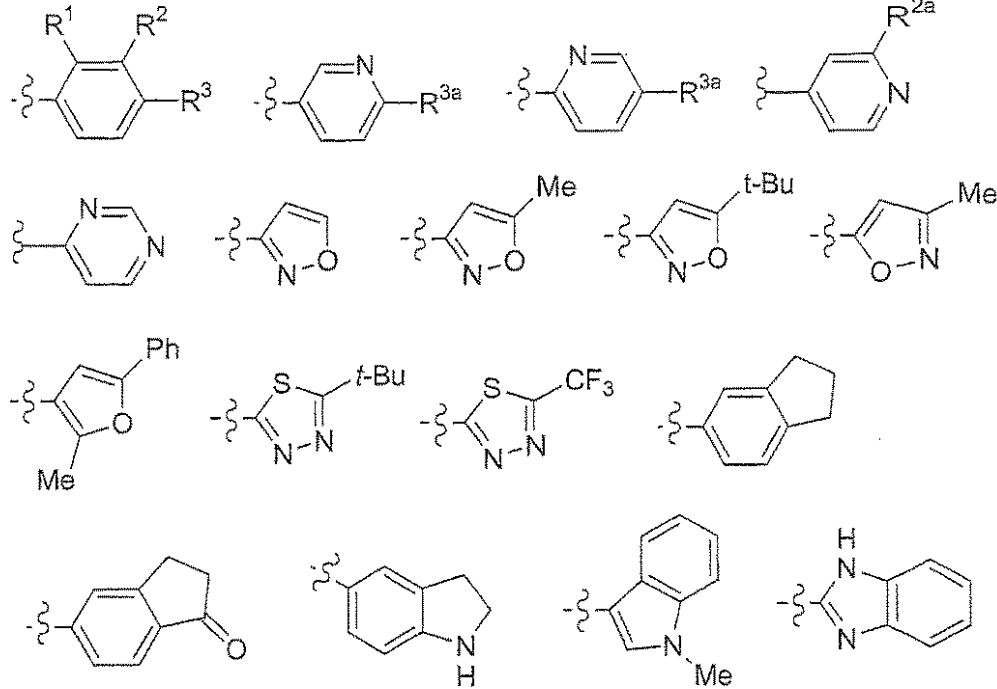
$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 3 & 2 \end{bmatrix}$$

第 16 の 実

第16の実施態様においては、第16の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(IIB)の化合物を提供する。

壞 A 小卜記式：

【化 3 1】



で示される基であり；

R<sup>1</sup>がHまたはF；

R<sup>2</sup>がH、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R<sup>2a</sup>がF、Cl、Br、Me、またはt-Bu；

R<sup>3</sup>がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-NPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>OH、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェニル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキ

10

20

30

40

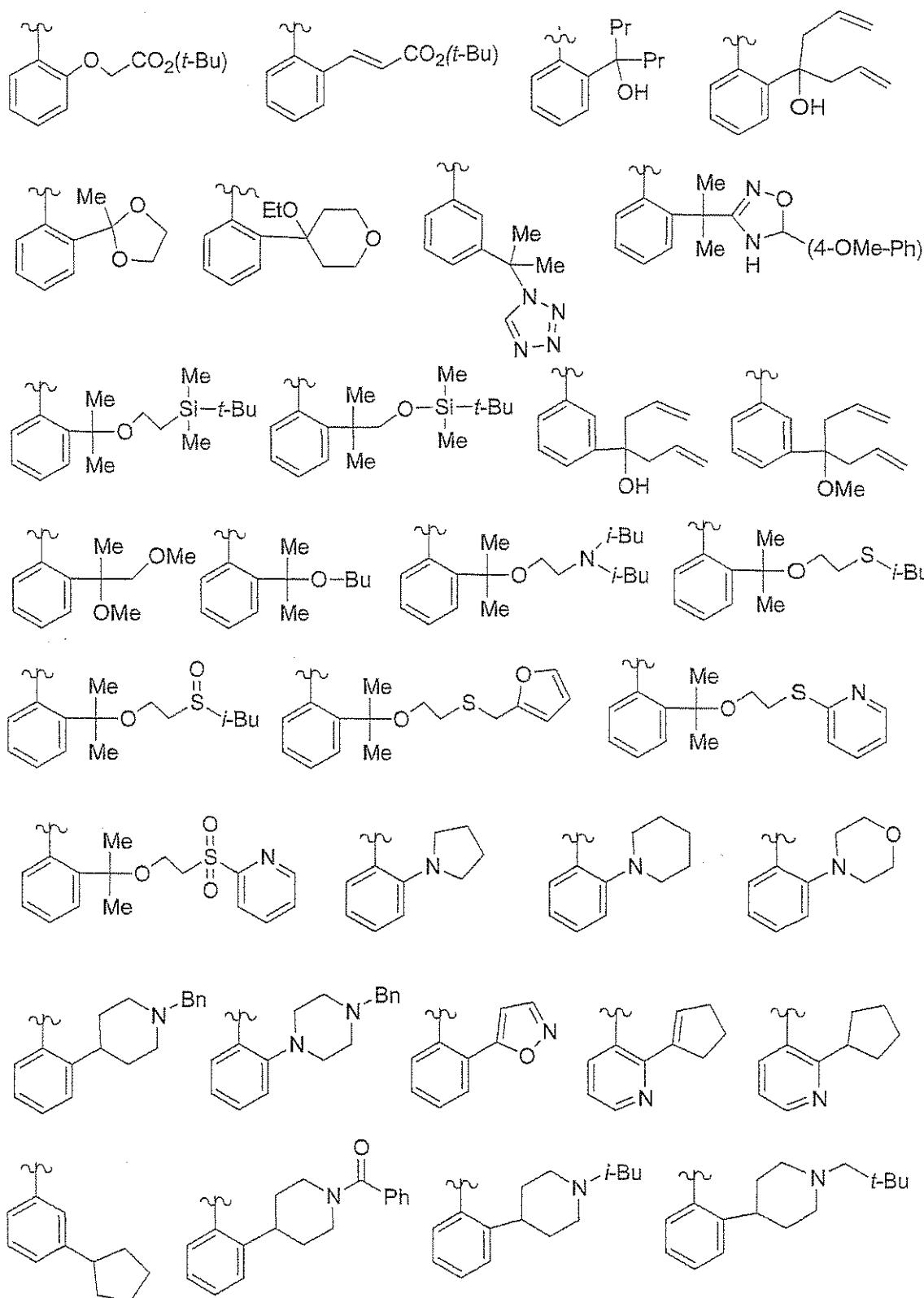
50

シ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH<sub>2</sub>OH-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロブチル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、シクロヘキシリ、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシリ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>;

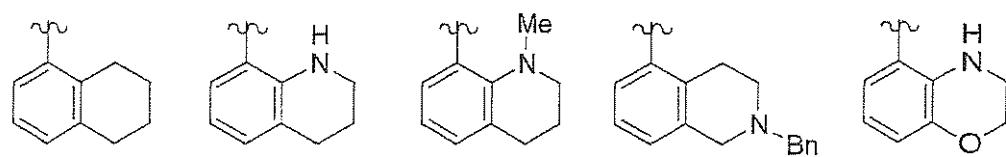
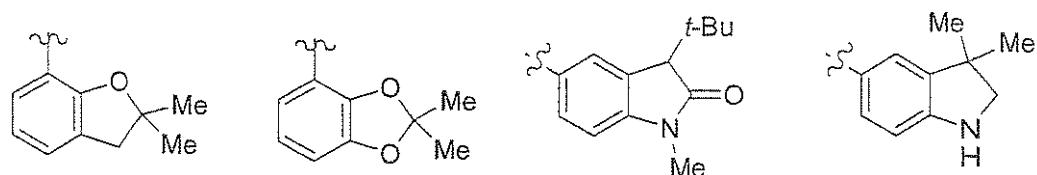
R<sup>3a</sup>がMe、Cl、CF<sub>3</sub>、-NHPH、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシ;

R<sup>6</sup>が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>CN-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、3-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OH-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO<sub>2</sub>Et-Ph、3-CO<sub>2</sub>Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-F-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-Cl-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO<sub>2</sub>Me-3-F-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Bn、1-ナフチル、

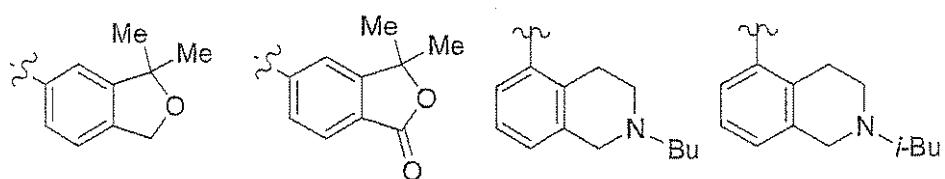
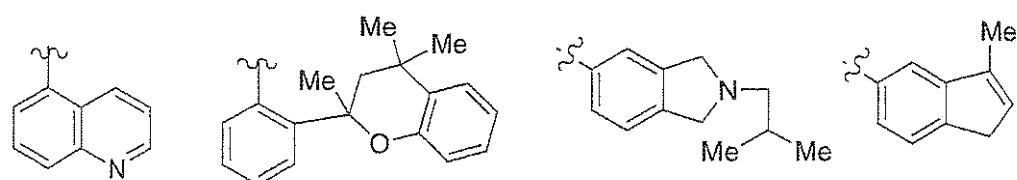
【化 3 2】



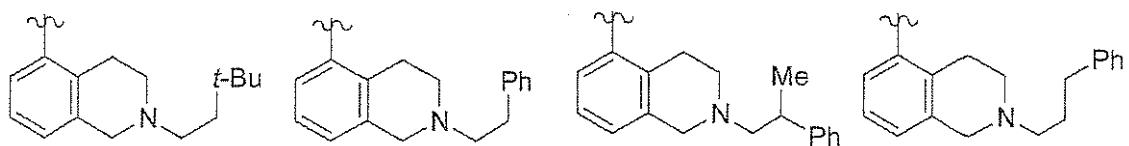
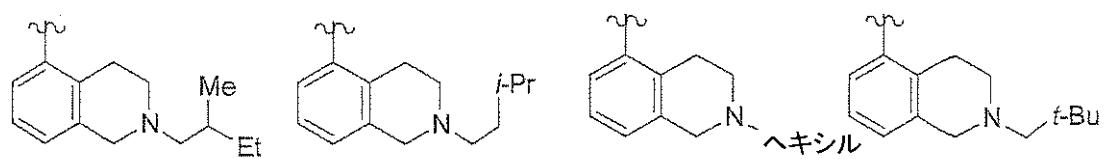
## 【化 3 3】



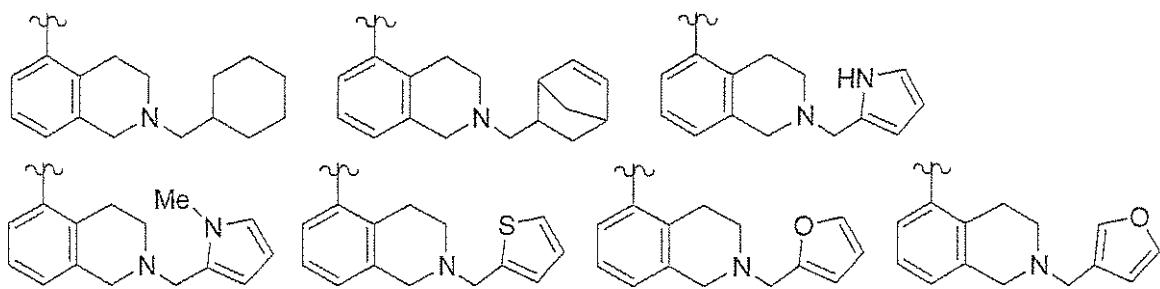
10



20

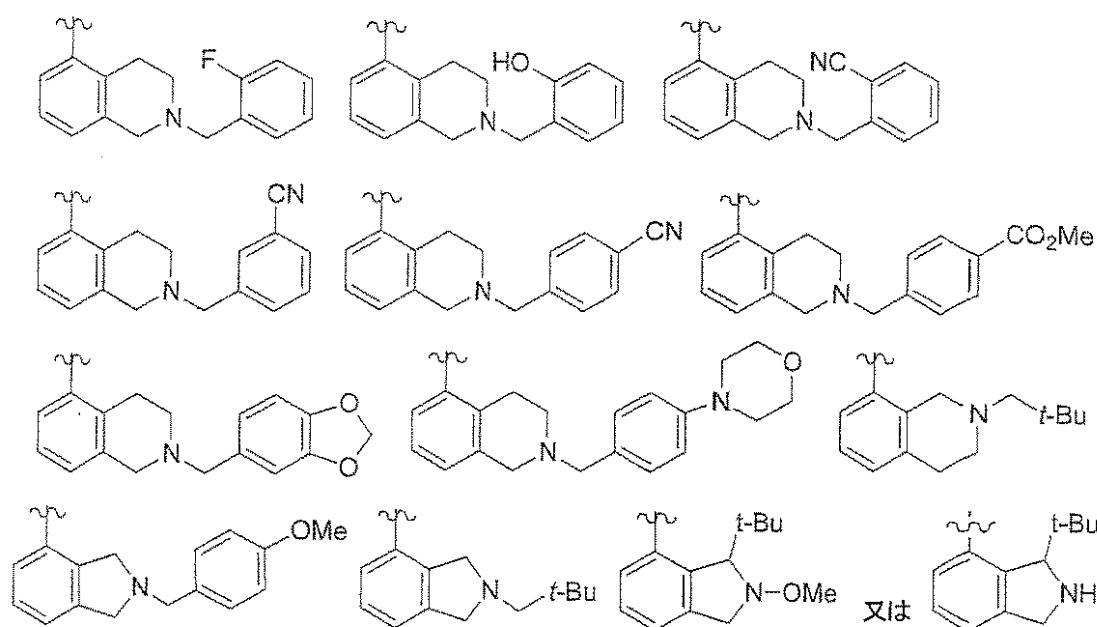


30



40

## 【化34】



10

であり；

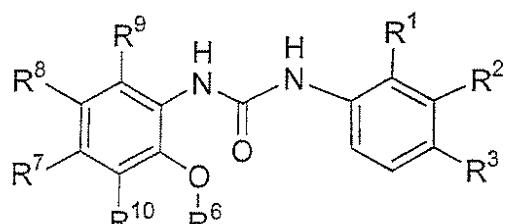
$R^7$  が H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、  
または -CH<sub>2</sub>NH(CO)H；および

$R^8$  が H、Me、Cl、Br、または CN である。

## 【0033】

第18の実施態様において、本発明は、下記式 (IIc)：

## 【化35】



30

(IIc)

で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

上記式中、 $R^1$  は、H または F；

$R^2$  は、H または F；

$R^3$  は、H、Me、t-Bu、F、OCF<sub>3</sub>、または O-t-Bu；

$R^6$  は、2-t-Bu-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、3-I-Ph、3-CH<sub>2</sub>OMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、Bn、4-t-Bu-Bn、4-Br-Bn、4-OCF<sub>3</sub>-Bn、-CH(Me)Ph、または -CH(CO<sub>2</sub>Me)Ph；

$R^7$  は、H または CN；

$R^8$  は、H、CN、CO<sub>2</sub>Me；

$R^9$  は、H；および

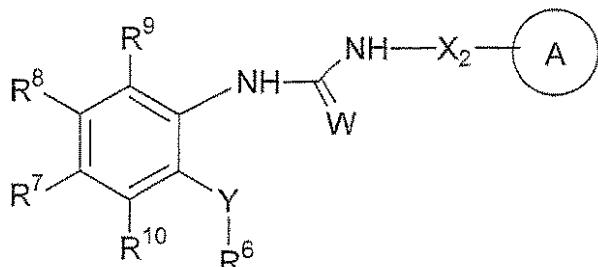
$R^{10}$  は、H、Me、NH<sub>2</sub>、または -CH<sub>2</sub>OMe である。

40

## 【0034】

第19の実施態様として、本発明は、なかんずく、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式 (II) :

【化36】



(II)

10

[式中、

環Aは、0~5個のR<sup>1</sup>で置換されたC<sub>6~10</sub>アリールであるか、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10員複素環（この複素環は0~5個のR<sup>1</sup>で置換される）であり、

Wは、OまたはSであり、

X<sub>2</sub>は、-(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>s</sub>-、または-(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>t</sub>C(O)(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>r</sub>-であり、

Yは、O、S、NH、-OCR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-、-CH=CH-、または-CO NH-であり、

R<sup>1</sup>は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SiMe<sub>3</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>、-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>t</sub>N<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>14</sup>CO(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CR<sup>13</sup>(=NOR<sup>c</sup>)、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~5個のR<sup>b</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3~1</sub>~<sub>3</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~5個のR<sup>b</sup>で置換される）であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個のR<sup>1</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される0~3個の追加ヘテロ原子、ならびに0~2個のカルボニル基を含む5~7員炭素環または複素環（この炭素環または複素環は0~4個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>6</sup>は、0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>-ピリジルであり、

R<sup>6a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、-(CR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、C<sub>1~4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1~4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1~4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1~4</sub>アルキル-C(O)NH-、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される）であるか、

あるいは、2個のR<sup>6a</sup>基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>

20

30

40

50

、  $SR^c$ 、  $CN$ 、  $NO_2$ 、  $-NR^{12}R^{13}$ 、  $-C(O)R^c$ 、  $-C(O)OR^c$ 、  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、  $-NR^{14}C(O)R^d$ 、  $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、  $-S(O)R^d$ 、  $-S(O)_2R^d$ 、 0~2個の  $R^a$  で置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 0~2個の  $R^a$  で置換された  $C_{2-8}$  アルケニル、 0~2個の  $R^a$  で置換された  $C_{2-8}$  アルキニル、 0~3個の  $R^b$  で置換された  $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$  炭素環、 または炭素原子ならびに  $N$ 、  $NR^{7b}$ 、  $O$ 、 および  $S(O)_p$  から選択される 1~4個のヘテロ原子を含む  $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は 0~3個の  $R^b$  で置換される）であるか。

あるいは、  $R^7+R^8$ 、  $R^8+R^9$ 、 または  $R^7+R^{10}$  は、 炭素原子ならびに  $O$ 、  $N$ 、  $NR^{7b}$ 、 および  $S(O)_p$  から選択される 0~3個の環へテロ原子を含む 5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は 0~2個の  $R^{7c}$  で置換される）を形成し、

$R^{7b}$  は、  $H$ 、  $C_{1-4}$  アルキル、  $-C(O)(C_{1-4}$  アルキル）、  $-C(O)$  フェニル、  $-C(O)$  ベンジル、 またはベンジルであり、

$R^{7c}$  は、 各出現位置ごとに独立して、  $H$ 、  $F$ 、  $Cl$ 、  $Br$ 、  $I$ 、  $OCF_3$ 、  $CF_3$ 、  $OR^c$ 、  $SR^c$ 、  $CN$ 、  $NO_2$ 、  $-NR^{12}R^{13}$ 、  $-C(O)R^c$ 、  $-C(O)OR^c$ 、  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、  $-NR^{14}C(O)R^d$ 、  $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、  $-S(O)R^d$ 、  $-S(O)_2R^d$ 、  $C_{1-4}$  アルキル、 0~3個の  $R^b$  で置換された フェニル、 0~3個の  $R^b$  で置換された ベンジルであり、

$R^{11}$  は、 各出現位置ごとに独立して、  $H$ 、  $C_{1-4}$  アルコキシ、 0~2個の  $R^a$  で置換された  $C_{1-8}$  アルキル、 0~1個の  $R^a$  で置換された  $C_{2-4}$  アルケニル、 0~1個の  $R^a$  で置換された  $C_{2-4}$  アルキニル、  $-C(O)(C_{1-6}$  アルキル）、  $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}$  シクロアルキル）、  $-C(O)(CH_2)_n(C_{6-10}$  アリール）、  $-C(O)(CH_2)_n(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-C(O)O(C_{1-8}$  アルキル）、  $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6}$  シクロアルキル）、  $-C(O)O(CH_2)_n(C_{6-10}$  アリール）、  $-C(O)O(CH_2)_n(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}$  アルキル）、  $-C(O)NH(C_{1-8}$  アルキル）、  $-C(O)NH(CH_2)_n(C_{3-6}$  シクロアルキル）、  $-C(O)NH(CH_2)_n(C_{6-10}$  アリール）、  $-C(O)NH(CH_2)_n(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-S(O)_2(C_{1-8}$  アルキル）、  $-S(O)_2(CH_2)_n(C_{3-6}$  シクロアルキル）、  $-S(O)_2(CH_2)_n(C_{6-10}$  アリール）、  $-S(O)_2(CH_2)_n(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$  炭素環、 または  $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環であって、 この場合、 前記アルキル、 シクロアルキル、 フェニル、 アリール、 および炭素環は、 0~2個の  $R^b$  で置換され、 前記ヘテロアリールおよび複素環は 0~2個の  $R^b$  で置換されると共に、 炭素原子ならびに  $N$ 、  $NR^{f1}$ 、  $O$ 、 および  $S(O)_p$  から選択される 1~4個のヘテロ原子を含み、

$R^{12}$  は、 各出現位置ごとに独立して、  $H$ 、  $C_{1-6}$  アルキル、  $-C(O)(C_{1-6}$  アルキル）、  $-C(O)(C(H_2)_n(C_{6-10}$  アリール）、  $-C(O)(CH_2)_n(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-C(O)O(C_{1-4}$  アルキル）、  $-(CH_2)_nC(O)OCH_2(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-(CH_2)_nOC(O)(C_{1-4}$  アルキル）、  $-(CH_2)_nOC(O)(C_{6-10}$  アリール）、  $-(CH_2)_nOC(O)(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-(CH_2)_nC(O)O(C_{1-4}$  アルキル）、  $-(CH_2)_nC(O)O(C_{6-10}$  アリール）、  $-(CH_2)_nC(O)O(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{1-6}$  アルキル）、  $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{6-10}$  アリール）、  $-(CH_2)_nC(O)NH(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-(CH_2)_tOC(O)NH(C_{1-6}$  アルキル）、  $-(CH_2)_tOC(O)NH(C_{6-10}$  アリール）、  $-(CH_2)_tOC(O)NH(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-S(O)_2(C_{1-6}$  アルキル）、  $-S(O)_2(C(H_2)_n(C_{6-10}$  アリール）、  $-S(O)_2(CH_2)_n(5\sim 10$ 員ヘテロアリール）、  $-(CR^fR^f)_n-C_{6-10}$  アリール）、 または  $-(CR^fR^f)_n-5\sim 10$ 員ヘテロアリールであって、 この場合、 前記アルキルおよびアリールは 0~2個の  $R^g$  で置換され、 前記ヘテロアリールは 0~2個の  $R^g$  で置換されると共に、 炭素原子ならびに  $N$ 、  $NR^{11}$ 、  $O$ 、 および  $S(O)_p$  から選択される 1~4個のヘテロ原子を含み、

$R^{13}$  は、 各出現位置ごとに独立して、  $H$ 、  $C_{1-6}$  アルキル、 または  $-(CH_2)_n$  フェニルであるか、

あるいは、  $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、 それらが同じ窒素に結合している場合に、 一体となって、 炭素原子ならびに  $N$ 、  $NR^{11}$ 、  $O$ 、 および  $S(O)_p$  から選択される 1~2個の追加ヘテロ原子を含む 5~10員複素環式環を形成し、

$R^{14}$  は、 各出現位置ごとに独立して、  $H$ 、 0~2個の  $R^{14a}$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 0~2個の  $R^{14a}$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、 0~2個の  $R^{14a}$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、 0~3個の  $R^g$  で置換された  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  炭素環、 または炭素原子ならびに  $N$ 、  $NR^{11}$ 、  $O$ 、 および  $S(O)_p$  から選択される 1~4個のヘテロ原子を含む  $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は 0~

10

20

30

40

50

3個のR<sup>g</sup>で置換される)であり、

R<sup>14a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、OR<sup>f</sup>、Cl、F、Br、I、=O、CF<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、または-S(O)<sub>p</sub>R<sup>f</sup>であり、

R<sup>16</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル、または0~2個のR<sup>b</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-フェニルであり、

R<sup>17</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであるか、

あるいは、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む3~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される)を形成し、

R<sup>18</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、またはC<sub>1-6</sub>アルキルであり、

R<sup>19</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、OH、-C(O)OR<sup>f</sup>、またはC<sub>1-6</sub>アルキルであり、

R<sup>a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、F、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、0~3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>b</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)NH-、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>c</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、-OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>6-10</sub>アリール、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>d</sup>は、各出現位置ごとに独立して、CF<sub>3</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>e</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>f</sup>、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-フェニル、-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>h</sup>、-(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、Si(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>6-10</sub>アリール、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される)であり、

R<sup>f</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、

R<sup>g</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、OR<sup>f</sup>、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-フェニル、-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>h</sup>、-(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、Si(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>6-10</sub>アリール、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される)であり、

$0)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 $C_{2-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{2-6}$ アルキニルであり、

$R^h$ は、各出現位置ごとに独立して、0~2個の $R^g$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5$ ~10員複素環（この複素環は0~2個の $R^g$ で置換される）であり、

$R^i$ は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個の $R^g$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5$ ~10員複素環（この複素環は0~2個の $R^g$ で置換される）であり、10

nは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、

rは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

sは、各出現位置ごとに、0、1、2、および3から選択され、そして

tは、各出現位置ごとに、1、2、3、および4から選択される】

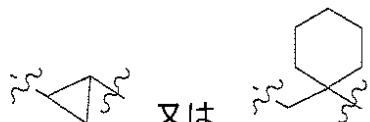
の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

### 【0035】

第20の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、20

$X_2$ が結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-CH_2CHMe-$ 、 $-CH_2CO-$ 、または

### 【化37】



である、

第19の実施態様に包含される式（II）の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。30

### 【0036】

第21の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

$Y$ がO、S、NH、 $-OCH_2-$ 、 $-OCHMe-$ 、 $-OCH(CO_2Me)-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ である、

第19の実施態様に包含される式（II）の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

### 【0037】

第22の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

$W$ が0であり、そして

$Y$ がO、S、またはNHである、40

第16の実施態様に包含される式（II）の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

### 【0038】

第23の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが0~5個の $R^1$ で置換されると共に、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、およびベンゾイミダゾリルから選択される、

第19の実施態様に包含される式（II）の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を50

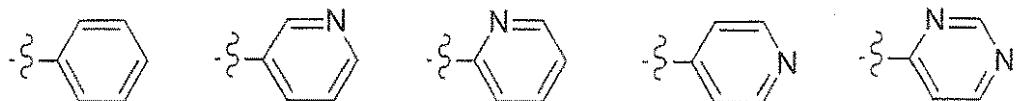
提供する。

【0039】

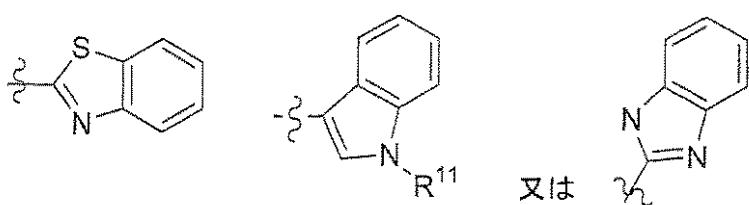
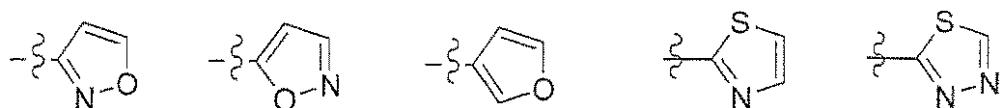
第24の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが0~5個のR<sup>1</sup>で置換されると共に、

【化38】



10



20

から選択される、

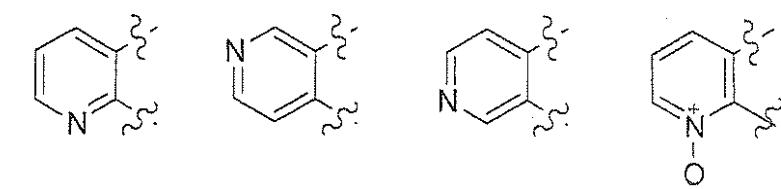
第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0040】

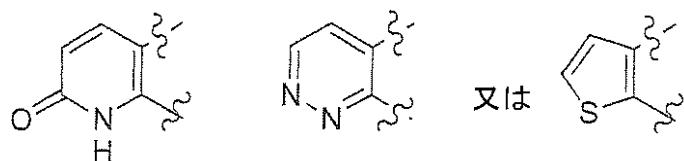
第25の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Bが0~3個のR<sup>7</sup>で置換されると共に、

【化39】



30



40

から選択される、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0041】

第26の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

R<sup>1</sup>が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SiMe<sub>3</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換され

50

た $C_{2-8}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0~5個の $R^b$ で置換された-( $CR^fR^f$ )<sub>r</sub>- $C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-( $CR^fR^f$ )<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~5個の $R^b$ で置換される)であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の $R^1$ が、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~3個の追加ヘテロ原子、ならびに0~2個のカルボニル基を含む5~7員炭素環または複素環(この炭素環または複素環は0~4個の $R^b$ で置換される)を形成する、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

10

#### 【0042】

第27の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

$R^6$ が、0~3個の $R^{6a}$ で置換された-( $CH_2$ )<sub>n</sub>-フェニルまたは0~3個の $R^{6a}$ で置換された-( $CH_2$ )<sub>n</sub>-ピリジルであり、そして

$R^{6a}$ が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、-( $CR^iR^i$ )<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1-C4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1-4</sub>アルキル-C(O)NH-、0~2個の $R^a$ で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個の $R^a$ で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~2個の $R^e$ で置換された-( $CR^fR^f$ )<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-( $CR^fR^f$ )<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個の $R^e$ で置換される)であるか、

20

あるいは、2個の $R^{6a}$ 基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個の $R^b$ で置換される)を形成する、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

30

#### 【0043】

第28の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

$R^{11}$ が、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、0~2個の $R^a$ で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、-C(O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-C(O)O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-( $CR^fR^f$ )<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または-( $CR^fR^f$ )<sub>r</sub>-5~10員複素環であって、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環が0~2個の $R^b$ で置換され、そして前記複素環が0~2個の $R^b$ で置換されると共に、炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、

40

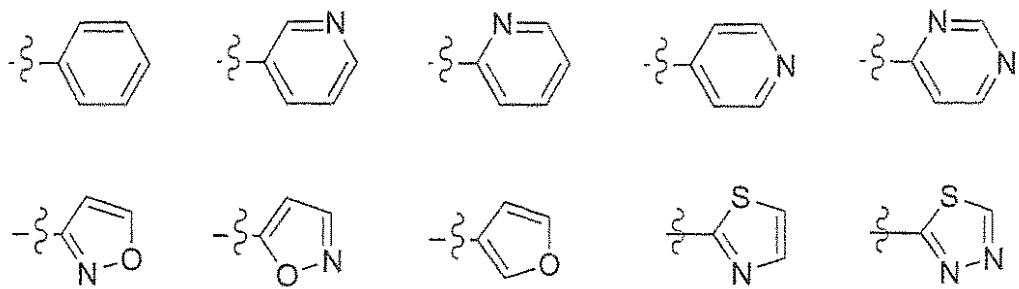
第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0044】

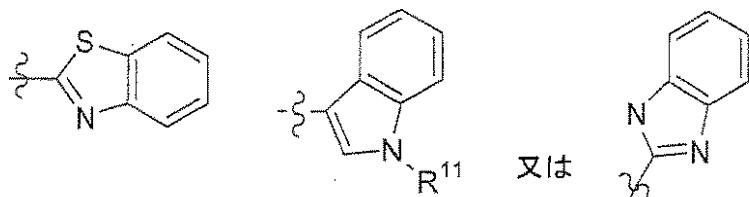
第29の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが0~5個の $R^1$ で置換されると共に、

【化 4 0 】



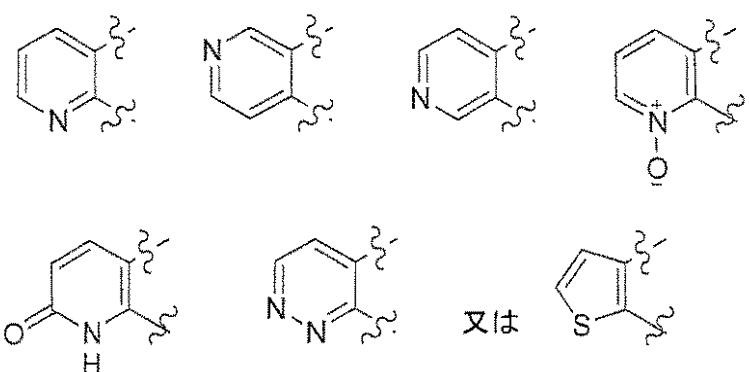
10



から選択され、

環 B が 0 ~ 3 個の R<sup>7</sup> で 置換されると共に、

【化 4 1】



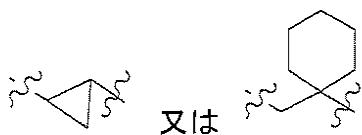
20

から選択され、

Wが0であり、

$X_2$  が、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、

【化 4 2】



であり、

Yが、O、S、NH、-OCH<sub>2</sub>-、-OCHMe-、-OCH(CO<sub>2</sub>Me)-、-CH=CH-、または-CONH-であり、

$R^1$  が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0~5個の $R^b$ で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または炭素原子ならびに $N$ 、 $NR^{11}$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~5個の $R^b$ で置換される）であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個のR<sup>1</sup>が、それらが結合している炭素原

50

子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~3個の追加ヘテロ原子、ならびに0~2個のカルボニル基を含む5~7員炭素環または複素環(この炭素環または複素環は0~4個のR<sup>b</sup>で置換される)を形成し、

R<sup>6</sup>が、0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジルであり、

R<sup>6a</sup>が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、-(CR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、Si(Me)<sub>3</sub>、Si(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、C<sub>1~4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1~4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1~4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1~4</sub>アルキル-C(O)NH-、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される)であるか、

あるいは、2個のR<sup>6a</sup>基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される)を形成し、

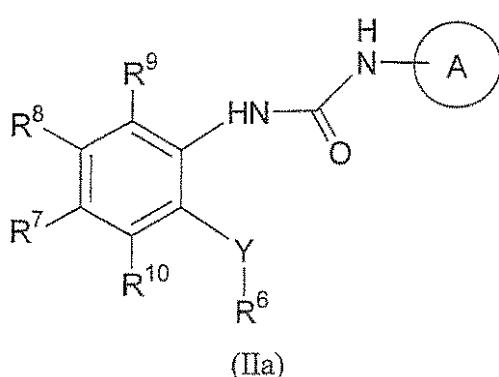
R<sup>11</sup>が、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、-C(O)(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3~6</sub>シクロアルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-C(O)O(C<sub>1~8</sub>アルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3~6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2~4</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-C(O)NH(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環であって、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環が0~2個のR<sup>b</sup>で置換され、そして前記複素環が0~2個のR<sup>b</sup>で置換されると共に、炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0045】

第30の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(IIa)：

#### 【化43】



[式中、  
環Aは、

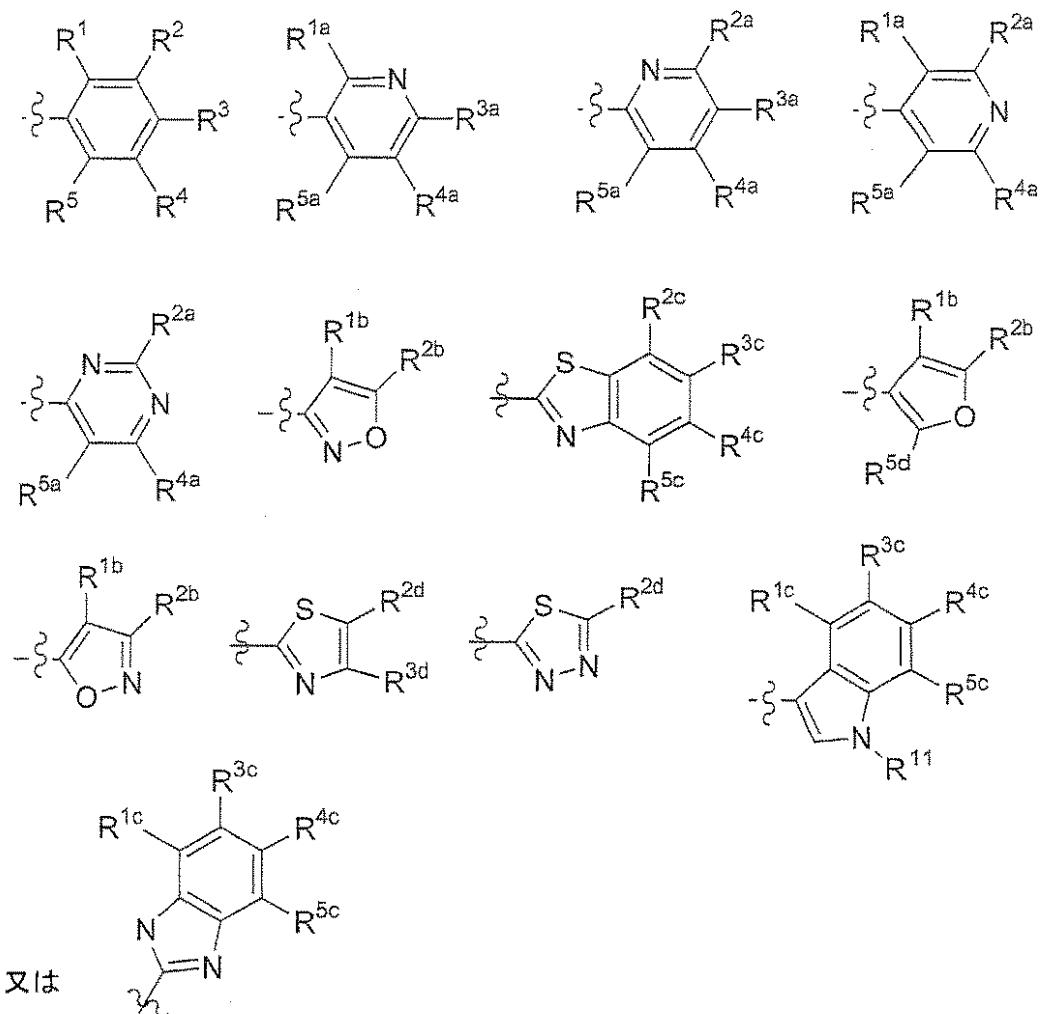
10

20

30

40

## 【化44】



であり、

30

Yは、O、S、またはNHであり、

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、およびR<sup>1c</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Me、またはOHで  
あり、

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>およびR<sup>3d</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、Me  
、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、  
-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-P  
h、シクロペノキシ(cycloenoxy)、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、シク  
ロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-  
OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾ  
キシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4  
-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-  
ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メト  
キシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イ  
ル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-  
ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-  
トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ  
、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)  
メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)  
エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)であり、

40

50

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5c}$ 、および $R^{5d}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-NHPH、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH(Me)OBn、-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)、-CH(Me)O(4-OPh-Bn)、-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、-CH<sub>2</sub>NHBn、-CH<sub>2</sub>NH(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH<sub>2</sub>N(Me)Bn、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>(6-Cl-ピリジン-3-イル)、-CH(Me)N(Me)(i-Bu) 10  
、-CH(Me)N(Me)Bn、-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-3-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-チエン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-チエン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Me-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Cl-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Et)Bn、-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)、-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CN、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>C 20  
ON(Me)(Bn)、-CH(Me)-イソインドリン-2-イル、-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe  
、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキソキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェニチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリニル-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または-CO<sub>2</sub>Me、-CH<sub>2</sub>OH、および-CH<sub>2</sub>OMeから選択される基で置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであるか、 30  
あるいは、R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup>+R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>+R<sup>5</sup>、R<sup>1a</sup>+R<sup>2a</sup>、R<sup>2a</sup>+R<sup>3a</sup>、R<sup>3a</sup>+R<sup>4a</sup>、R<sup>4a</sup>+R<sup>5a</sup>、R<sup>1b</sup>+R<sup>2b</sup>、R<sup>1c</sup>+R<sup>3c</sup>、R<sup>2c</sup>+R<sup>3c</sup>、R<sup>2d</sup>+R<sup>3d</sup>、R<sup>3c</sup>+R<sup>4c</sup>、またはR<sup>4c</sup>+R<sup>5c</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される0~3個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル基、ならびに0~3個の追加二重 40  
50

結合を含む5~10員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>6</sup>は、0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジルであり、

R<sup>6a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)<sub>2</sub>CN、C<sub>1~8</sub>アルキル、C<sub>2~8</sub>アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OEt、-C(Me)<sub>2</sub>OPr、-CHMeO(C<sub>1~8</sub>H<sub>2~8</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OBu、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)(OMe)CH<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(i-Bu)<sub>2</sub>、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSi(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Et)<sub>2</sub>OH、-C(Pr)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OEt、-C(Et)<sub>2</sub>OPr、COMe、COPh、CO<sub>2</sub>Me、CO<sub>2</sub>Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO<sub>2</sub>(t-Bu)、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(t-Bu)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1~4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3~7</sub>シクロアルキル、C<sub>3~7</sub>シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソオキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe<sub>3</sub>、

10

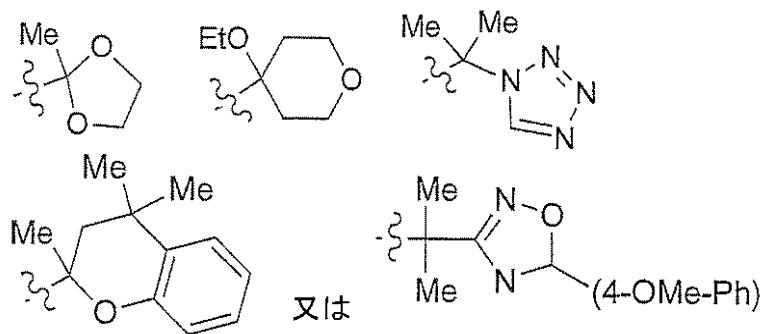
20

30

40

50

## 【化45】



又は

であるか、

あるいは、2個のR<sup>6a</sup>基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>7</sup>は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)Hであり、

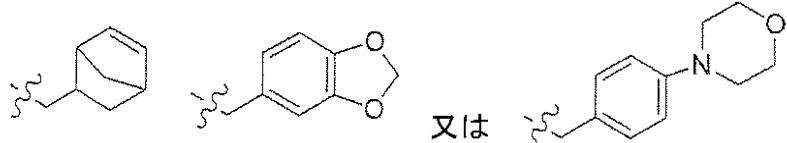
R<sup>8</sup>は、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>9</sup>は、HまたはMeであり、

R<sup>10</sup>は、HまたはMeであり、

R<sup>11</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、OMe、-C(O)(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-C(O)フェニル、-C(O)ベンジル、-C(O)O(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-C(O)Oベンジル、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>フェニル、-S(O)<sub>2</sub>ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、-CH<sub>2</sub>CH(Me)Ph、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO<sub>2</sub>Me-Bn、

## 【化46】



であり、

$n$ は、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、そして

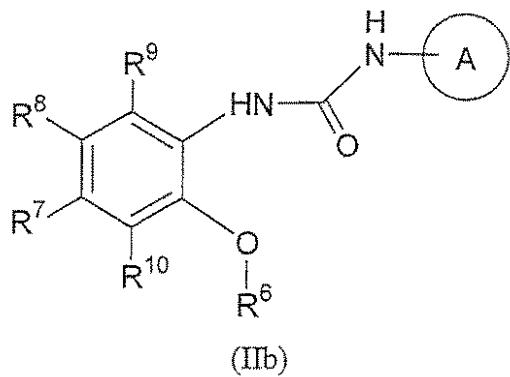
$p$ は、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択される】

の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0046】

第31の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(IIb)：

【化47】



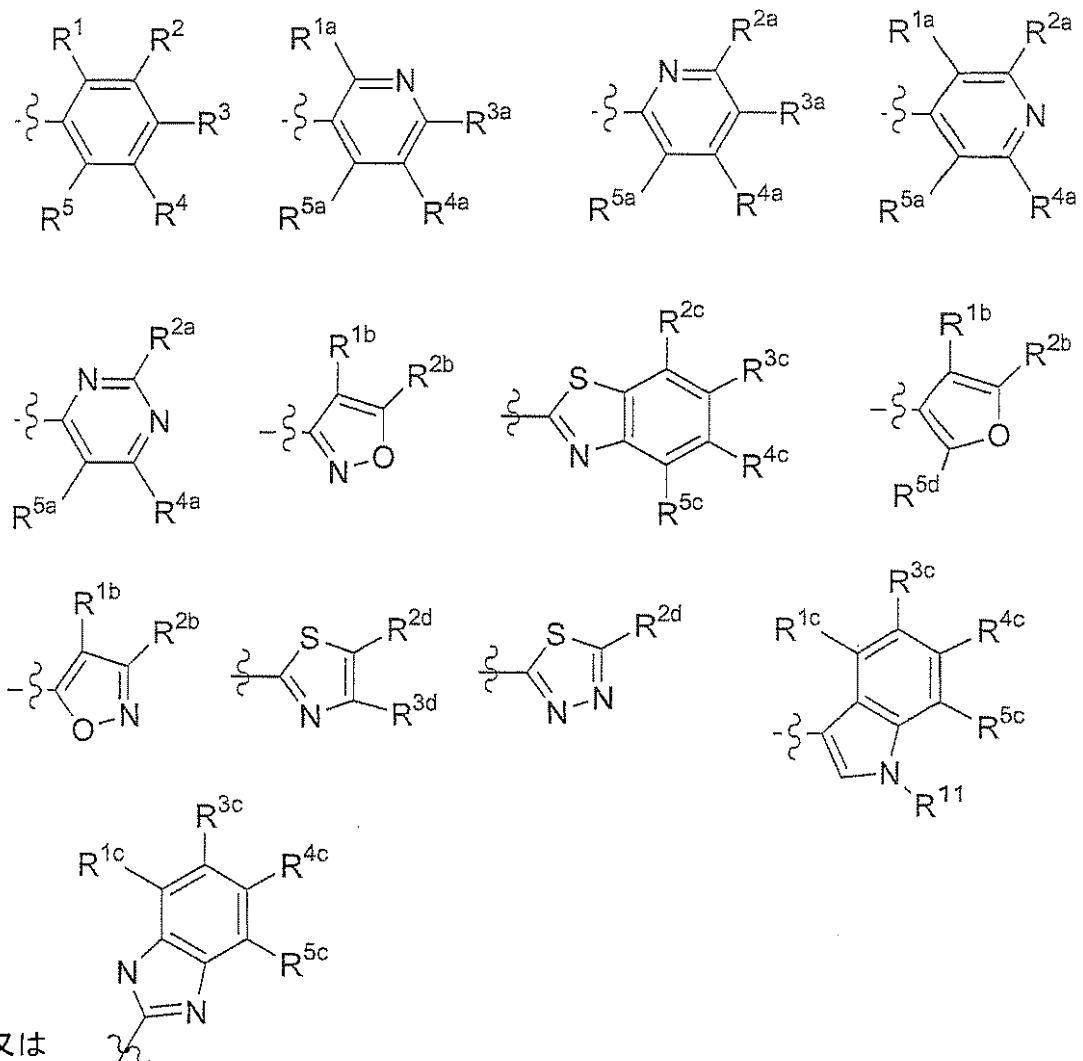
10

20

【式中、

環Aは、

【化48】



10

20

30

40

50

であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、およびR<sup>1c</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、またはOHであり

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>およびR<sup>3d</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペノキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)であり、

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5c}$ 、および $R^{5d}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-NHPH、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH(Me)OBn、-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)、-CH(Me)O(4-OPh-Bn)、-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)、-CH(Me)OCH<sub>2</sub>(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、-CH<sub>2</sub>NHBn、-CH<sub>2</sub>NH(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH<sub>2</sub>N(Me)Bn、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)NHCH<sub>2</sub>(6-Cl-ピリジン-3-イル)、-CH(Me)N(Me)(i-Bu) 10  
 、-CH(Me)N(Me)Bn、-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-3-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-ピリジン-4-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-チエン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Me-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Me)CH<sub>2</sub>-(5-Cl-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Et)Bn、-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)、-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CN、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、-CH(Me)N(Bn)CH<sub>2</sub>C 20  
 ON(Me)(Bn)、-CH(Me)-イソインドリン-2-イル、-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe 30  
 、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキソキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェニル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリニル-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または-CO<sub>2</sub>Me、-CH<sub>2</sub>OH、および-CH<sub>2</sub>OMeから選択される基で置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり、

$R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5c}$ 、および $R^{5d}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Me、またはOMeであるか、

あるいは、 $R^1 + R^2$ 、 $R^2 + R^3$ 、 $R^3 + R^4$ 、 $R^4 + R^5$ 、 $R^{1a} + R^{2a}$ 、 $R^{2a} + R^{3a}$ 、 $R^{3a} + R^{4a}$ 、 $R^{4a} + R^{5a}$ 、 $R^{1b} + R^{2b}$ 、 $R^{1c} + R^{3c}$ 、 $R^{2c} + R^{3c}$ 、 $R^{2d} + R^{3d}$ 、 $R^{3c} + R^{4c}$ 、または $R^{4c} + R^{5c}$ は、それらが 50

結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~3個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル基、ならびに0~3個の追加二重結合を含む5~10員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>6</sup>は、0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルまたは0~3個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジルであり、

R<sup>6a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)<sub>2</sub>CN、C<sub>1~8</sub>アルキル、C<sub>2~8</sub>アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OEt、-C(Me)<sub>2</sub>OPr、-CHMeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>OBu、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Me)(OMe)CH<sub>2</sub>OMe、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(i-Bu)<sub>2</sub>、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)(i-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(ピリジン-2-イル)、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSi(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Si(Me)<sub>2</sub>(t-Bu)、-C(Et)<sub>2</sub>OH、-C(Pr)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OMe、-C(Et)<sub>2</sub>OEt、-C(Et)<sub>2</sub>OPr、COMe、COPh、CO<sub>2</sub>Me、CO<sub>2</sub>Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO<sub>2</sub>(t-Bu)、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(t-Bu)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1~4</sub>アルキルオキシ、C<sub>3~7</sub>シクロアルキル、C<sub>3~7</sub>シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソオキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe<sub>3</sub>、

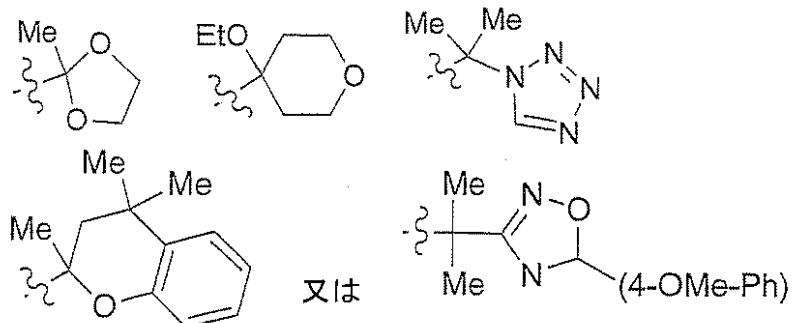
10

20

30

40

## 【化49】



であるか、

あるいは、2個のR<sup>6a</sup>基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>7</sup>は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)Hであり、

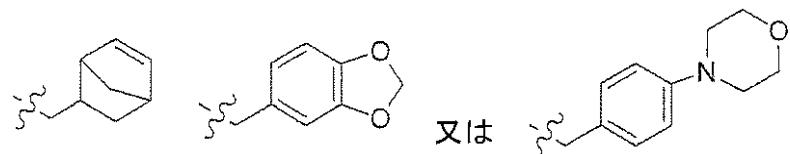
R<sup>8</sup>は、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>9</sup>は、HまたはMeであり、

R<sup>10</sup>は、HまたはMeであり、

R<sup>11</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、OMe、-C(O)(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-C(O)フェニル、-C(O)ベンジル、-C(O)O(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-C(O)Oベンジル、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1~6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>フェニル、-S(O)<sub>2</sub>ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、-CH<sub>2</sub>CH(Me)Ph、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO<sub>2</sub>Me-Bn、

## 【化50】



であり、

$R^b$ は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、OH、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであり、

$n$ は、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、そして

$p$ は、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択される】

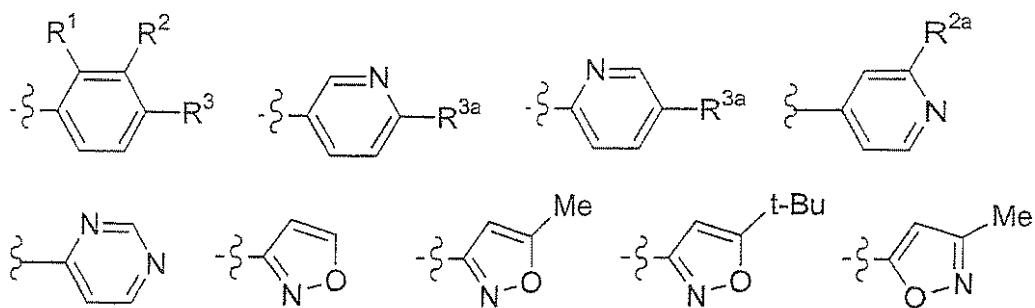
の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

## 【0047】

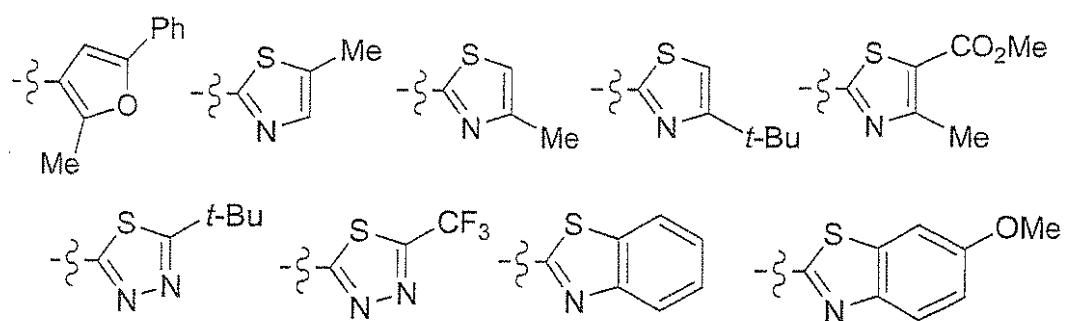
第32の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが、

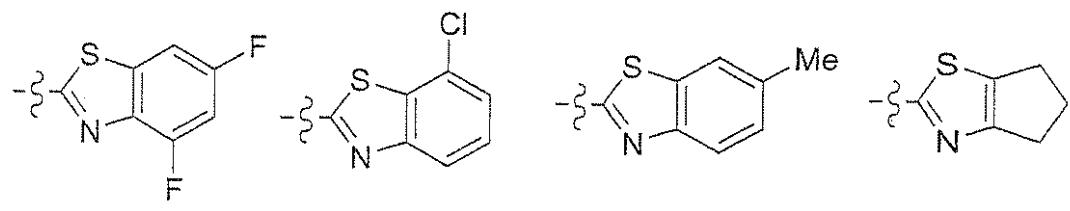
【化 5 1】



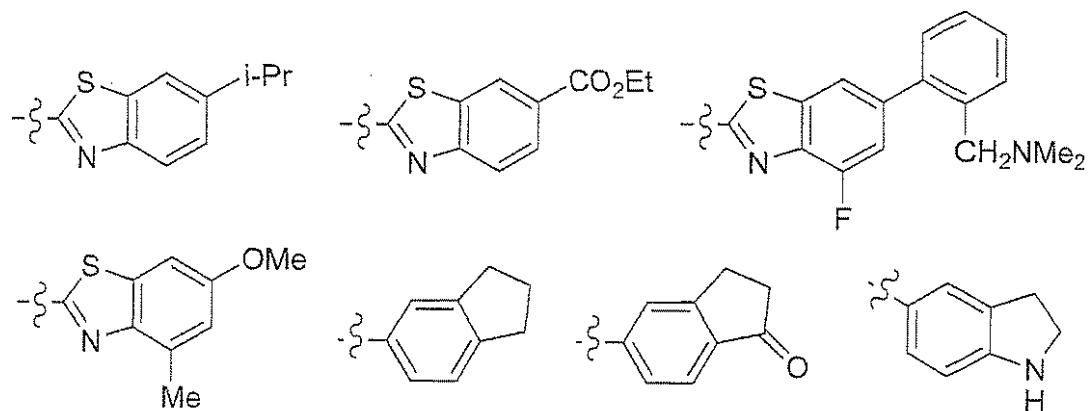
10



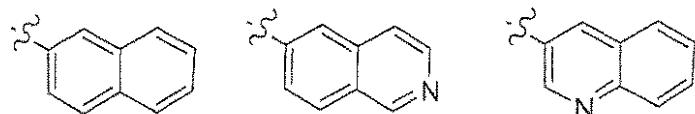
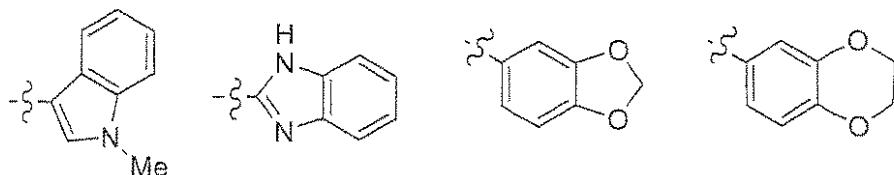
20



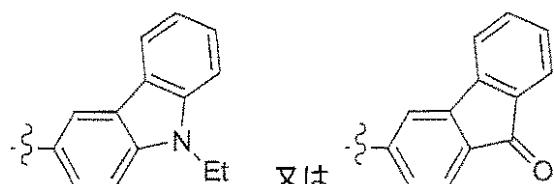
30



## 【化52】



10



又は

20

であり、

 $R^1$ が、HまたはFであり、

$R^2$ が、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(i-Pr)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、シクロペノキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、2-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)であり、

 $R^2$ が、F、Cl、Br、Me、またはt-Buであり、

$R^3$ が、H、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>、-OCH(Et)CH<sub>2</sub>OMe、CN、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-NEt<sub>2</sub>、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(4-CF<sub>3</sub>-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(Me)<sub>2</sub>OH、-C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COMe、CO<sub>2</sub>Et、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>Me、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OMe、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOMe、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、Ph、2-CH<sub>2</sub>OH-Ph、2-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、3-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、4-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe<sub>2</sub>-ベンゾキシ、4-CO<sub>2</sub>Me-ベンゾキシ、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、3-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキ

30

40

50

シ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、4-CO<sub>2</sub>Et-シクロヘキソキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO<sub>2</sub>Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ペリジニル、1-Bn-ペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ペリジン-3-オキシ、1-Bn-ペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソベンチル-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>(t-Bu)-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO<sub>2</sub>Bn-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)ペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH<sub>2</sub>OH-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>であり、

R<sup>3a</sup>が、Me、Cl、CF<sub>3</sub>、-NHPH、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシであり、

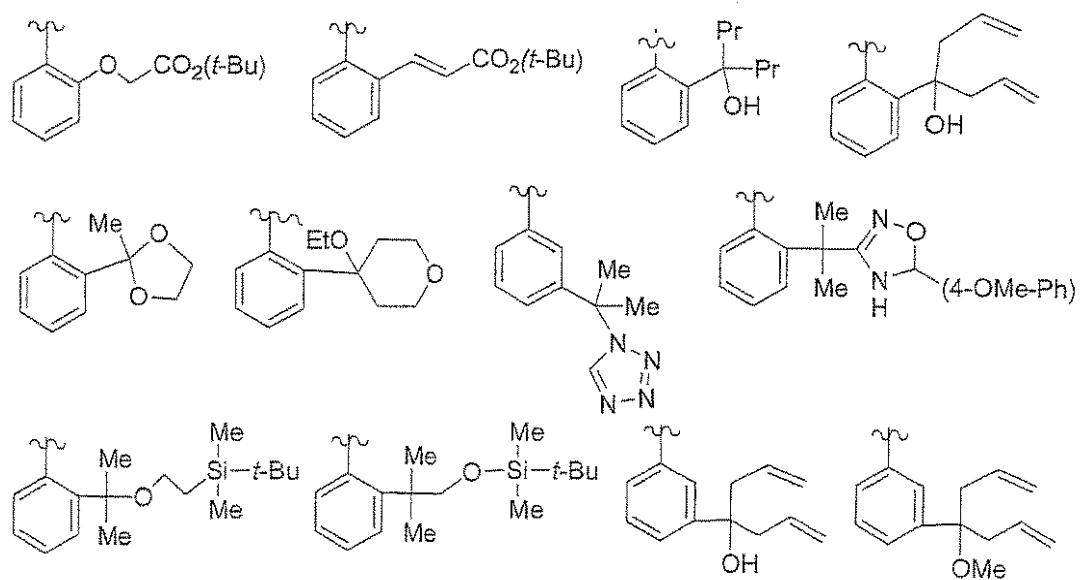
R<sup>6</sup>が、2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>CN-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、3-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Me)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OH-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OMe-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OEt-Ph、2-C(Et)<sub>2</sub>OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO<sub>2</sub>Et-Ph、3-CO<sub>2</sub>Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-diMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-F-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-Cl-5-CF<sub>3</sub>-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO<sub>2</sub>Me-3-F-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Bn、1-ナフチル、

10

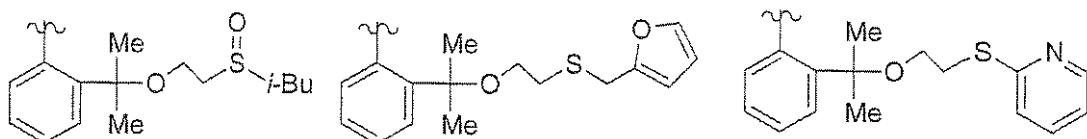
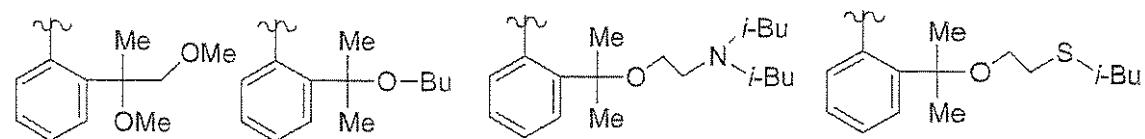
20

30

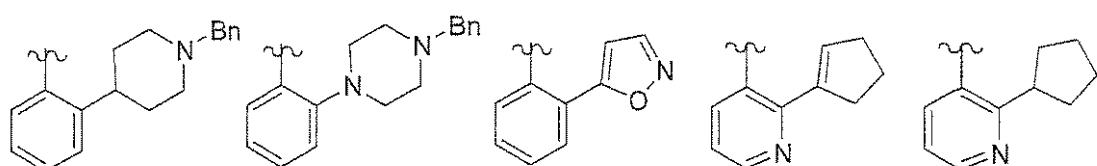
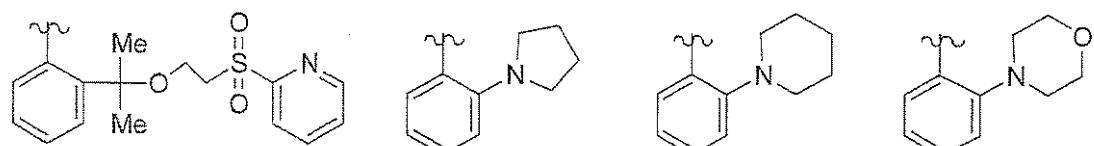
## 【化 5 3】



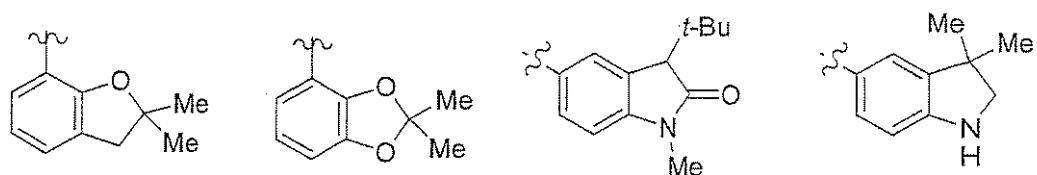
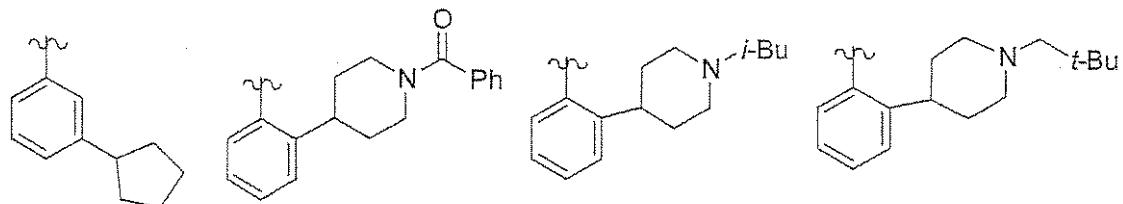
【化 5 4】



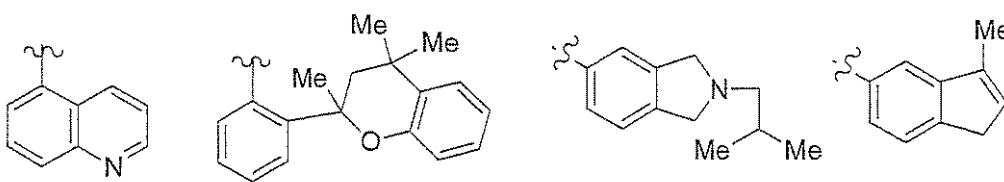
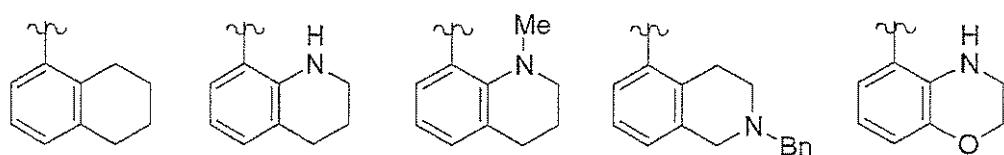
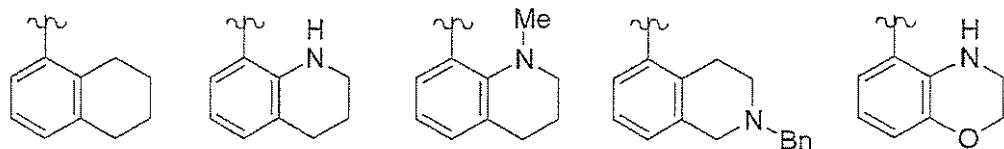
10



20

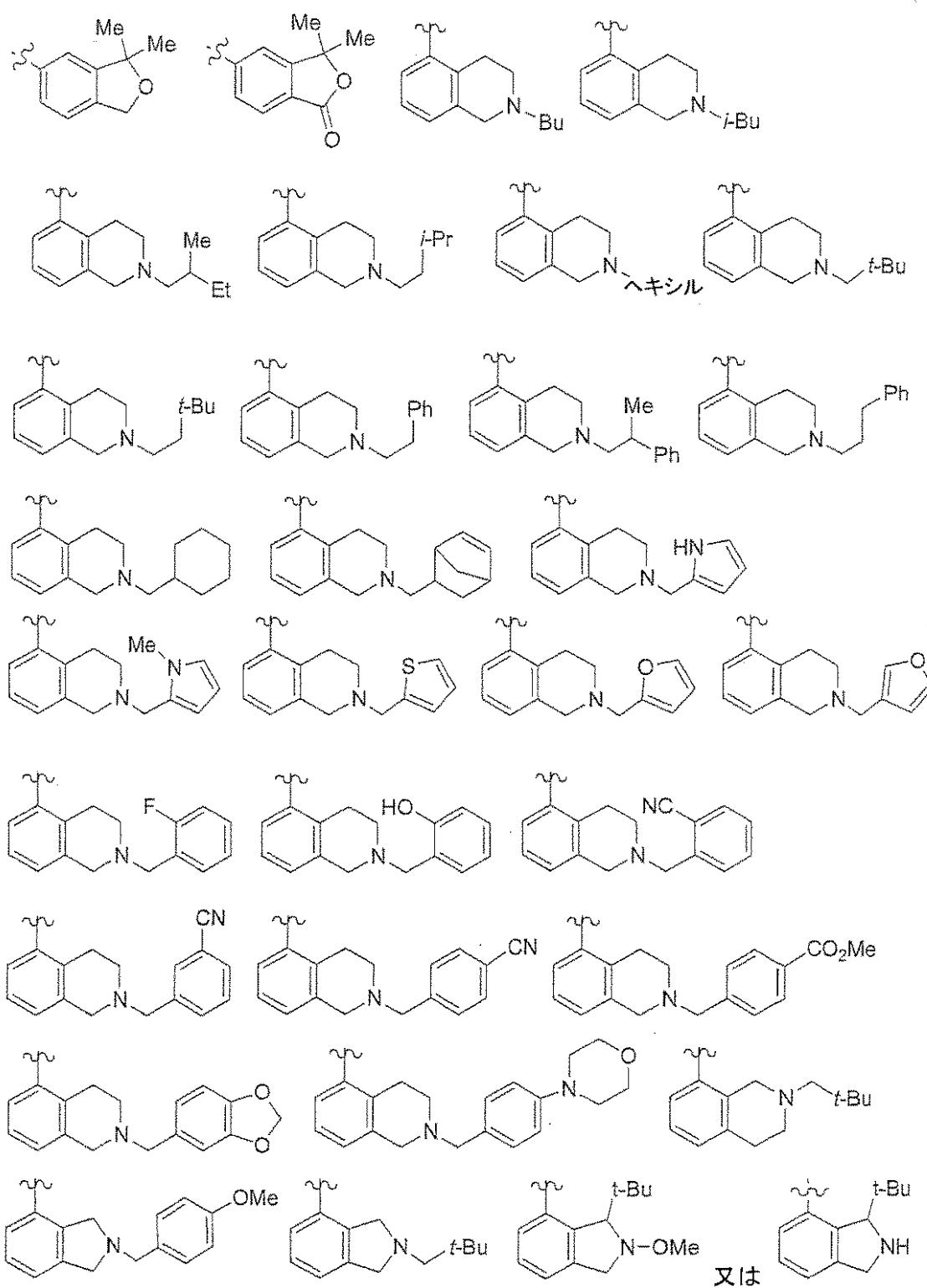


30



40

## 【化 5 5】



であり、

$R^7$ が、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>Me、イミダゾール-1-イル、または-CH<sub>2</sub>NH(CO)Hであり、そして

$R^8$ が、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF<sub>3</sub>である、

第31の実施態様に包含される式(Ib)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

## 【0048】

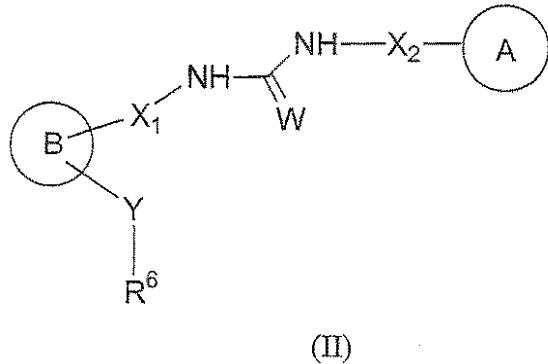
もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の実施例から選択される化合物、または

その立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を提供する。

## 【0049】

もう一つの実施態様として、本発明は、なかんずく、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(II)：

## 【化56】



10

20

30

40

50

[式中、

環Aは、0~5個のR<sup>1</sup>で置換されたC<sub>3~13</sub>炭素環、または炭素原子ならびにO、N、NR<sup>11</sup>、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~5個の環ヘテロ原子を含む4~14員複素環（この複素環は0~5個のR<sup>1</sup>で置換される）であり、

環Bは、0~4個のR<sup>7</sup>で置換されたフェニル、0~5個のR<sup>7</sup>で置換されたナフチル、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>、およびOから選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリール（このヘテロアリールは0~5個のR<sup>7</sup>で置換される）であり、

Wは、OまたはSであり、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は、各出現位置ごとに独立して、-(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>s</sub>-、または-(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>t</sub>C(O)(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>r</sub>-であり、

Yは、O、S、NR<sup>15</sup>、-OCR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-、-CH=CH-、または-C(=O)R<sup>1</sup>であり、

R<sup>1</sup>は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、Cl、Br、I、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SiMe<sub>3</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>t</sub>N<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>14</sup>CO(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CR<sup>13</sup>(=NOR<sup>c</sup>)、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~5個のR<sup>b</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3~13</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~5個のR<sup>b</sup>で置換される）であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個のR<sup>1</sup>が、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~3個の追加ヘテロ原子、ならびに0~2個のカルボニル基を含む5~10員炭素環または複素環（この炭素環または複素環は0~4個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>6</sup>は、0~5個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~5個のR<sup>6a</sup>で置換される）であり、

R<sup>6a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、Cl、Br、I、-(CR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-Si(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、C<sub>1~4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルチオ-

、 $C_1$ - $C_4$ アルキル- $C(O)$ -、 $C_1$ - $C_4$ アルキル- $O-C(O)$ -、 $C_1$ - $C_4$ アルキル- $C(O)NH$ -、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0~3個の $R^e$ で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5$ ~10員複素環（この複素環は0~3個の $R^e$ で置換される）であるか、

あるいは、2個の $R^{6a}$ 基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個の $R^b$ で置換される）を形成し、

$R^7$ は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0~3個の $R^b$ で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{7b}$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5$ ~10員複素環（この複素環は0~3個の $R^b$ で置換される）であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の $R^7$ が、炭素原子ならびにO、N、 $NR^{7b}$ 、および $S(O)_p$ から選択される0~3個の環ヘテロ原子を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~3個の $R^{7c}$ で置換される）を形成し、

$R^{7b}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)$ -、フェニル- $C(O)$ -、ベンジル- $C(O)$ -、ベンジル- $S(O)_2$ -、 $(C_{1-4}$ アルキル) $NHC(O)$ -、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2NC(O)$ -、フェニル- $NHC(O)$ -、ベンジル- $NHC(O)$ -、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2$ -、フェニル- $S(O)_2$ -、0~3個の $R^b$ で置換されたフェニル、または0~3個の $R^b$ で置換されたベンジルであり、

$R^{7c}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、0~3個の $R^b$ で置換されたフェニル、または0~3個の $R^b$ で置換されたベンジルであり、

$R^{11}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-4}$ アルコキシ、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルキニル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)_n(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)O(CH_2)_n(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)NH(CH_2)_n(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-8}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)_n(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5$ ~10員複素環であって、この場合、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は、0~2個の $R^b$ で置換され、前記ヘテロアリールおよび複素環は0~2個の $R^b$ で置換されると共に、炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

$R^{12}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)_n(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)OCH_2(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)OCH_2(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nC(O)O(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)NH(5$ ~10員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C$

10

20

30

40

50

$H_2)_n$  ( $C_{6-10}$  アリール)、 $-S(0)_2(CH_2)_n$  (5~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$  アリール)、または $-(CH_2)_n-5$ ~10員ヘテロアリールであって、この場合、前記アルキル、およびアリールは、0~2個の $R^g$  で置換され、前記ヘテロアリールは0~2個の $R^g$  で置換されると共に、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

$R^{13}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか、

あるいは、 $R^{12}$  および $R^{13}$  は、それらが同じ窒素に結合している場合に、一体となって、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される1~2個の追加ヘテロ原子を含む5~10員複素環式環を形成し、

$R^{14}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個の $R^{14a}$  で置換された $C_{1-6}$  アルキル、0~2個の $R^{14a}$  で置換された $C_{2-6}$  アルケニル、0~2個の $R^{14a}$  で置換された $C_{2-6}$  アルキニル、0~3個の $R^g$  で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環 (この複素環は0~3個の $R^g$  で置換される) であり、

$R^{14a}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $OR^f$ 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、または $-S(0)_pR^f$  であり、

$R^{15}$  は、H、0~2個の $R^a$  で置換された $C_{1-6}$  アルキル、0~2個の $R^a$  で置換された $C_{2-6}$  アルケニル、0~2個の $R^a$  で置換された $C_{2-6}$  アルキニル、 $(C_{1-6}$  アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$  シクロアルキル) $C_{1-3}$  アルキル $-C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$  シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル $-C(O)-$ 、ベンジル $-C(O)-$ 、ベンジル $-S(0)_2-$ 、 $(C_{1-6}$  アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$  アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル $-NHC(O)-$ 、ベンジル $-NHC(O)-$ 、 $(フェニル)(C_{1-6}$  アルキル) $NC(O)-$ 、 $(ベンジル)(C_{1-6}$  アルキル) $NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$  アルキル) $-S(0)_2-$ 、フェニル $-S(0)_2-$ 、0~3個の $R^b$  で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環 (この複素環は0~3個の $R^b$  で置換される) であるか、

あるいは、 $R^{15}$  は、 $R^6$  上の $R^{6a}$  基と共に全体として、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される0~4個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む5~10員炭素環または複素環式環 (この炭素環式環または複素環式環は0~2個の $R^b$  で置換される) を形成し、

$R^{16}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-(CH_2)_r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、 $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r-CO_2R^c$ 、0~2個の $R^a$  で置換された $C_{1-6}$  アルキル、0~2個の $R^a$  で置換された $C_{2-6}$  アルケニル、0~2個の $R^a$  で置換された $C_{2-6}$  アルキニル、0~3個の $R^b$  で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環 (この複素環は0~3個の $R^b$  で置換される) であり、

$R^{17}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか、

あるいは、同じ炭素原子上の $R^{16}$  および $R^{17}$  が、一体となって、炭素原子ならびにN、 $NR^1$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む3~7員炭素環式環または複素環式環 (この炭素環式環または複素環式環は0~2個の $R^b$  で置換される) を形成するか、

あるいは、隣り合った原子上にある2個の $R^{16}$  基が、一体となって、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(0)_p$  から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む3~7員炭素環式環または複素環式環 (この炭素環式環または複素環式環は0~2個の $R^b$  で置換される) を形成し、

$R^{18}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、F、または $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{19}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、OH、 $-C(O)OR^f$ 、または $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^a$  は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、F、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、 $CN$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(0)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(0)R^d$ 、 $-S(0)_2R^d$ 、0~3

10

20

30

40

50

個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>b</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-C(O)NH-、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>c</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、-OP(O)(OEt)<sub>2</sub>、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>6-10</sub>アリール、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>d</sup>は、各出現位置ごとに独立して、CF<sub>3</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される)であり、

R<sup>e</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>f</sup>、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-フェニル、-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>h</sup>、-(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、Si(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>6-10</sub>アリール、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される)であり、

R<sup>f</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、

R<sup>g</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、OR<sup>f</sup>、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>-フェニル、-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>p</sub>-C<sub>1-4</sub>アルキル、-S(O)<sub>p</sub>-フェニル、-(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、またはC<sub>2-6</sub>アルキニルであり、

R<sup>h</sup>は、各出現位置ごとに独立して、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される)であり、

R<sup>i</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される)であり、

nは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、

rは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

sは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、4、5、および6から選択され、そして

tは、各出現位置ごとに、1、2、3、および4から選択される]

10

20

30

40

50

の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0050】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

$X$ が $-(CR^{16}R^{17})_s$ であり、そして

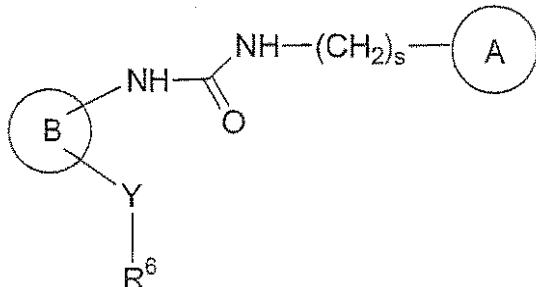
$s$ が、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択される、

式(II)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0051】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(IIa)：

【化57】



(IIa)

[式中、

環Aは、0~5個のR<sup>1</sup>で置換されたフェニル、0~5個のR<sup>1</sup>で置換されたナフチル、または炭素原子ならびに0、N、NR<sup>11</sup>、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリール(このヘテロアリールは0~5個のR<sup>1</sup>で置換される)であり、

環Bは、0~4個のR<sup>7</sup>で置換されたフェニル、0~5個のR<sup>7</sup>で置換されたナフチル、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、S(0)<sub>p</sub>、および0から選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリール(このヘテロアリールは0~5個のR<sup>7</sup>で置換される)であり、

Yは、NR<sup>15</sup>、0、またはSであり、

R<sup>1</sup>は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、Cl、Br、I、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SiMe<sub>3</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>t</sub>N<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>C(O)OR<sup>h</sup>、-NR<sup>14</sup>(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>14</sup>CO(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CR<sup>13</sup>(=NOR<sup>c</sup>)、-S(0)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>14</sup>S(0)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(0)R<sup>d</sup>、-S(0)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(0)(OEt)<sub>2</sub>、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~5個のR<sup>b</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3~13</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、0、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~5個のR<sup>b</sup>で置換される)であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個のR<sup>1</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、0、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される0~3個の追加ヘテロ原子、ならびに0~2個のカルボニル基を含む5~10員炭素環または複素環(この炭素環または複素環は0~4個のR<sup>b</sup>で置換される)を形成し、

R<sup>6</sup>は、0~5個のR<sup>6a</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、0、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>n</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~5個のR<sup>6a</sup>で置換される)であり、

10

20

30

40

50

$R^{6a}$ は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、Cl、Br、I、-(CR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>)<sub>r</sub>、-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-0-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-C(O)NH-、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、0~3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR<sup>e</sup>で置換される)であるか、

あるいは、隣り合った原子に結合した2個のR<sup>6a</sup>基は、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニルならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される)を形成し、

$R^7$ は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、Cl、Br、I、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、0~3個のR<sup>b</sup>で置換された-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>7b</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR<sup>b</sup>で置換される)であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個のR<sup>7</sup>は、炭素原子ならびにO、N、NR<sup>7b</sup>、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~3個の環ヘテロ原子を含む5~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~3個のR<sup>7c</sup>で置換される)を形成し、

$R^{7b}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)NHC(O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-S(O)<sub>2</sub>-、フェニル-S(O)<sub>2</sub>-、0~3個のR<sup>b</sup>で置換されたフェニル、または0~3個のR<sup>b</sup>で置換されたベンジルであり、

$R^{7c}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、0~3個のR<sup>b</sup>で置換されたフェニル、または0~3個のR<sup>b</sup>で置換されたベンジルであり、

$R^{11}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>炭素環、または-(CR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>)<sub>r</sub>-5~10員複素環であって、この場合、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は、0~2個のR<sup>b</sup>で置換され、前記ヘテロアリールおよび複素環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換されると共に、炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

$R^{12}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(5~6員ヘテロアリール)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)OCH<sub>2</sub>フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>(5~6員ヘテロアリール)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)(5~6員ヘテロアリール)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)Oフェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O(5~6員ヘテロアリール)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NHフェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NH(5~6員ヘテロアリール)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NHフェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NH(5~6員ヘテロアリール)、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>フェニル、-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(5~6員ヘテロアリール)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-5~6員ヘテロアリールであって、この場合、前記アルキル、およびアリールは、0~2個のR<sup>g</sup>で置換され、前記ヘテロアリールは0~2個のR<sup>g</sup>

10

20

30

40

50

で置換されると共に、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

R<sup>13</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであるか、

あるいは、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、それらが同じ窒素に結合している場合に、一体となって、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~2個の追加ヘテロ原子を含む5~10員複素環式環を形成し、

R<sup>14</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個のR<sup>14a</sup>で置換されたC<sub>1~6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>14a</sup>で置換されたC<sub>2~6</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>14a</sup>で置換されたC<sub>2~6</sub>アルキニル、0~3個のR<sup>g</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~3個のR<sup>g</sup>で置換される）であり、

R<sup>14a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1~4</sub>アルキル、OR<sup>f</sup>、Cl、F、Br、I、=O、CF<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、または-S(O)<sub>p</sub>R<sup>f</sup>であり、

R<sup>15</sup>は、H、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~6</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~6</sub>アルキニル、(C<sub>1~6</sub>アルキル)C(O)-、(C<sub>3~6</sub>シクロアルキル)C<sub>1~3</sub>アルキル-C(O)-、(C<sub>3~6</sub>シクロアルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)<sub>2</sub>-、(C<sub>1~6</sub>アルキル)NHC(O)-、(C<sub>1~6</sub>アルキル)<sub>2</sub>NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(フェニル)(C<sub>1~6</sub>アルキル)NC(O)-、(ベンジル)(C<sub>1~6</sub>アルキル)NC(O)-、(C<sub>1~6</sub>アルキル)-S(O)<sub>2</sub>-、フェニル-S(O)<sub>2</sub>-、0~3個のR<sup>b</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~3個のR<sup>b</sup>で置換される）であるか、

あるいは、R<sup>15</sup>は、R<sup>6</sup>上のR<sup>6a</sup>基と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR<sup>11</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される0~4個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む5~10員炭素環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR<sup>b</sup>で置換される）を形成し、

R<sup>a</sup>は、各出現位置ごとに独立して、=O、F、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、0~3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~3個のR<sup>e</sup>で置換される）であり、

R<sup>b</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sup>c</sup>、SR<sup>c</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)OR<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、C<sub>1~4</sub>ハロアルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルオキシ-、C<sub>1~4</sub>アルキルチオ-、C<sub>1~4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1~4</sub>アルキル-O-C(O)-、C<sub>1~4</sub>アルキル-C(O)NH-、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>a</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~3個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~3個のR<sup>e</sup>で置換される）であり、

R<sup>c</sup>は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1~8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2~8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3~8</sub>シクロアルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>6~10</sub>アリール、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される）であり、

R<sup>d</sup>は、各出現位置ごとに独立して、CF<sub>3</sub>、OH、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、C<sub>1~6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3~10</sub>炭素環、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、O、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-5~10員複素環（この複素環は0~2個のR<sup>e</sup>で置換される）であり、

10

20

30

40

50

$R^e$  は、各出現位置ごとに独立して、H、=0、 $-(CH_2)_r-OR^f$ 、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、 $-(C_2H_5)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $S(O)_2CF_3$ 、 $S(O)_p-OR^h$ 、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルケニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>2-8</sub>アルキニル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、0、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される）であり、

$R^f$  は、各出現位置ごとに独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり 10

$R^g$  は、各出現位置ごとに独立して、H、=0、OR<sup>f</sup>、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $S(O)_2CF_3$ 、 $S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、またはC<sub>2-6</sub>アルキニルであり、

$R^h$  は、各出現位置ごとに独立して、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、0、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される）であり、

$R^i$  は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個のR<sup>g</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0~2個のR<sup>g</sup>で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、NR<sup>f</sup>、0、およびS(O)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個のR<sup>g</sup>で置換される）であり、 20

nは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、

rは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

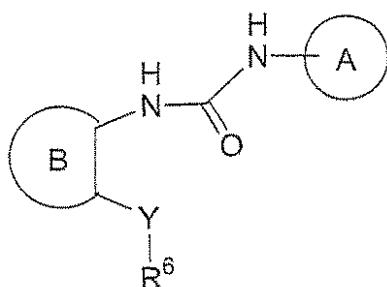
sは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択される]

の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

### 【0052】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式（IIb）：

### 【化58】

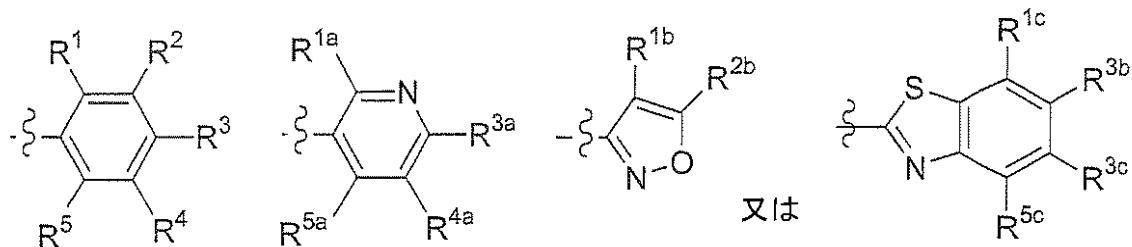


[式中、  
環Aは、

30

40

## 【化59】



であり、

$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、または $R^{5c}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-(CH_2)_r-OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルであり、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0~3個の $R^b$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環（この複素環は0~3個の $R^b$ で置換される）であるか、

あるいは、 $R^1+R^2$ 、 $R^2+R^3$ 、 $R^3+R^4$ 、 $R^4+R^5$ 、 $R^{4a}+R^{5a}$ 、 $R^{1b}+R^{2b}$ 、 $R^{1c}+R^{3b}$ 、 $R^{3b}+R^{3c}$ 、または $R^{3c}+R^{5c}$ は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~3個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル基、ならびに0~2個の追加二重結合を含む5~10員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個の $R^b$ で置換される）を形成し、

環Bは、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、 $S(O)_p$ 、およびOから選択される1~2個の環ヘテロ原子を含む5~6員ヘテロアリール（このヘテロアリールは0~3個の $R^7$ で置換される）であり、

$R^6$ は、0~3個の $R^{6a}$ で置換されたフェニル、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、0~3個の $R^{6a}$ で置換された5~10員複素環であり、

$R^{6a}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-Si(Me)_3$ 、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキルオキシ-、 $C_1-C_4$ アルキルオキシ-、 $C_1-C_4$ アルキルチオ-、 $C_1-C_4$ アルキル-C(O)-、 $C_1-C_4$ アルキル-O-C(O)-、 $C_1-C_4$ アルキル-C(O)NH-、0~1個の $R^a$ で置換された $C_{1-8}$ アルキル、0~1個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルケニル、0~1個の $R^a$ で置換された $C_{2-8}$ アルキニル、0~2個の $R^a$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環（この複素環は0~2個の $R^b$ で置換される）であり、

$R^7$ は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0~3個の $R^b$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{7b}$ 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、0~3個の $R^b$ で置換された $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の $R^7$ は、一体となって、炭素原子ならびにO、N、 $NR^{7b}$ 、および $S(O)_p$ から選択される0~3個の環ヘテロ原子を含む5~7員炭素環式環または複素環式環を形成すると共に、前記炭素環式環または複素環式環は0~2個の $R^c$ で置換され、

$R^{7b}$ は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、またはベンジルであり、

10

20

30

40

50

$R^7$  は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、0~2個の $R^b$ で置換されたフェニル、または0~2個の $R^b$ で置換されたベンジルであり、

$R^{11}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、0~1個の $R^a$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル、0~1個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルケニル、0~1個の $R^a$ で置換された $C_{2-4}$ アルキニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C_{1-3}$ アルキル- $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0~2個の $R^b$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-7}$ シクロアルキル、0~2個の $R^b$ で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~6員複素環（この複素環は0~2個の $R^b$ で置換される）であり、

$R^{12}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n$ -フェニル、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $NHC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、 $(5$ ~10員ヘテロアリール)- $NHC(O)-$ 、 $(5$ ~10員ヘテロアリール)- $C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、 $(5$ ~10員ヘテロアリール)- $S(O)_2-$ 、またはベンジル- $S(O)_2-$ であって、この場合、前記フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、0~2個の $R^g$ で置換され、

$R^{13}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、フェニル、またはベンジルであるか、

あるいは、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、それらが同じ窒素に結合している場合に、その窒素原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される0~2個の追加ヘテロ原子を含む5~6員複素環式環を形成し、

$R^{14}$  は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、フェニル、またはベンジルであり、

Yは、 $NR^{15}$ 、0、またはSであり、

$R^{15}$  は、H、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C_{1-3}$ アルキル- $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、 $(フェニル)(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(ベンジル)(C_{1-6}$ アルキル) $N$  $C(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0~3個の $R^b$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環（この複素環は0~3個の $R^b$ で置換される）であるか、

あるいは、 $R^{15}$  は、 $R^6$ 上の $R^{6a}$ 基と共に全体として、炭素原子ならびにN、 $NR^{11}$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される0~4個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む5~10員炭素環式環または複素環式環（この複素環は0~2個の $R^b$ で置換される）を形成し、

$R^a$  は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり、

$R^b$  は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 $OR^c$ 、 $SR^c$ 、CN、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $0CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $C_{1-C_4}$ ハロアルキル、 $C_{1-C_4}$ ハロアルキルオキシ-、 $C_{1-C_4}$ アルキルオキシ-、 $C_{1-C_4}$ アルキルチオ-、 $C_{1-C_4}$ アルキル- $C(O)-$ 、 $C_{1-C_4}$ アルキル- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-C_4}$ アルキル- $C(O)NH-$ 、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0~2個の $R^a$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0~3個の $R^e$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、0、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5$ ~10員複素環（この複素環は0~3個の $R^e$ で置換される）であり、

10

20

30

40

50

$R^c$ は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個の $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0~2個の $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0~2個の $R^e$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0~2個の $R^e$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5-10$ 員複素環（この複素環は0~2個の $R^e$ で置換される）であり、

$R^d$ は、各出現位置ごとに独立して、 $CF_3$ 、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^e$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5-10$ 員複素環（この複素環は0~2個の $R^e$ で置換される）であり、

$R^e$ は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、 $OR^f$ 、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{1-4}C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-SO_2NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-NR^{1-4}SO_2NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-NR^{1-4}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{1-4}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{1-4}SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、0~2個の $R^g$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0~2個の $R^g$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0~2個の $R^g$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0~2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0~2個の $R^g$ で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、 $NR^f$ 、O、およびS(0)<sub>p</sub>から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5-10$ 員複素環（この複素環は0~2個の $R^g$ で置換される）であり、

$R^f$ は、各出現位置ごとに独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり、

$R^g$ は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、 $OR^f$ 、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{2-6}$ アルキニルであり、

nは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、そして

rは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択される】

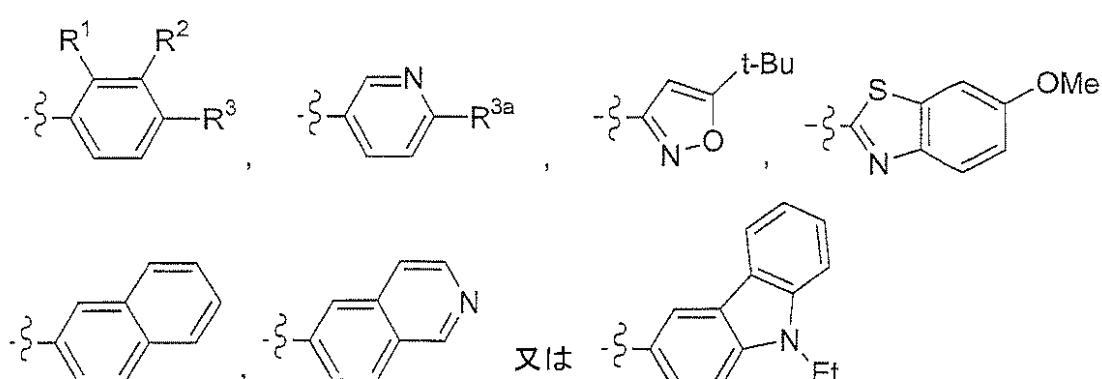
の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

### 【0053】

もう一つの実施態様として、本発明は、

環Aが、

### 【化60】



であり、

$R^1$ が、HまたはFであり、

$R^2$ が、H、F、Cl、または $CF_3$ であり、

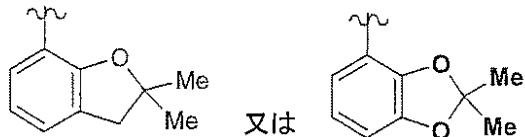
$R^3$ が、H、F、Cl、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NMe_2$ 、 $NEt_2$ 、 $-NPh$ 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、シクロヘキシリ、Ph、 $2-N(Me)_2CH_2-Ph$ 、フェノキシ、Bn、3-OMe-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、シクロヘ

キシリエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、N-モルホリニル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾリル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル-メトキシ、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロチル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、または1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシルであり、

R<sup>3a</sup>が、CF<sub>3</sub>、-NPh、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシであり、

R<sup>6</sup>が、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、3-Et-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Ph、3-CF<sub>3</sub>-Ph、2-OCF<sub>3</sub>-Ph、3-Ph-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-シクロペンチル-Ph、

【化61】

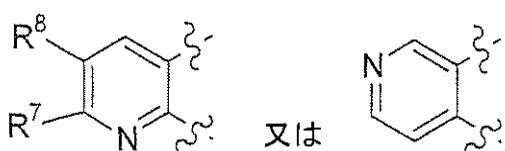


10

であり、

環Bが、

【化62】



20

であり、

R<sup>7</sup>が、H、Me、Cl、Br、CN、OMe、SMe、またはNHMeであり、

R<sup>8</sup>が、H、Me、Cl、またはCNであり、そして

Yが、O、S、またはNHである、

式(Ia)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを包含する。

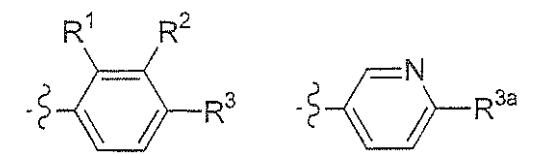
【0054】

もう一つの実施態様として、本発明は、

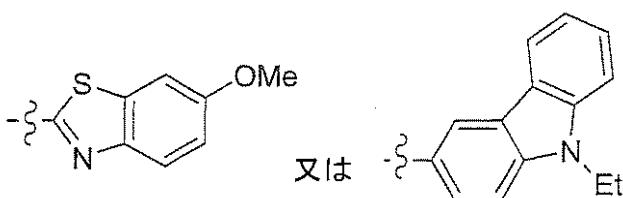
30

環Aが、

【化63】



40



であり、

R<sup>1</sup>が、HまたはFであり、

R<sup>2</sup>が、H、またはFであり、

R<sup>3</sup>が、H、F、Cl、Me、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、OCF<sub>3</sub>、NMe<sub>2</sub>、NEt<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、シクロヘキシル、Ph、2-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph、フェノキシ、Bn、3-OMe-ベンゾキシ、4-OCF<sub>3</sub>-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペ

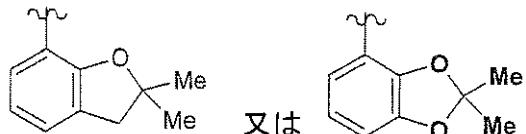
50

ントキシ、3-Me-シクロペントキシ、N-モルホリニル、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾリル、N-Bn-ピペラジン-4-イル、N-ピペリジニル、N-Bn-ピペリジン-4-イル-メトキシ、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロブチル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、または1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシルであり、

R<sup>3a</sup>が、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシであり、

R<sup>6</sup>が、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、2-CF<sub>3</sub>-Ph、2-OCF<sub>3</sub>-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-シクロペンチル-Ph、

【化64】

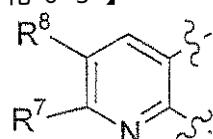


10

であり、

環Bが

【化65】



20

であり、

R<sup>7</sup>が、H、Cl、CN、OMe、またはNHMeであり、

R<sup>8</sup>が、H、Me、Cl、またはCNであり、そして

Yが、OまたはNHである、

式(Ia)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを包含する。

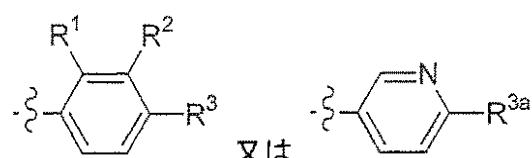
【0055】

もう一つの実施態様として、本発明は、

30

環Aが、

【化66】



であり、

R<sup>1</sup>が、HまたはFであり、

40

R<sup>2</sup>が、H、またはFであり

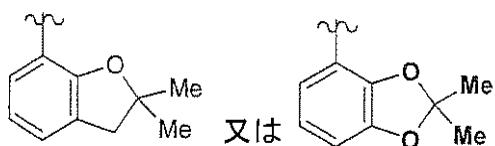
R<sup>3</sup>が、Cl、Me、t-Bu、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、OCF<sub>3</sub>、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシルエトキシ、NMe<sub>2</sub>、Ph、2-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph、2,4-ジF-ベンゾキシ、-OCH(Me)CH<sub>2</sub>O-t-Bu、-OCH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、3-CO<sub>2</sub>Et-5-Me-1H-ピラゾリル、N-Bn-ピペラジン-4-イル、N-ピペリジニル、N-Bn-ピペリジン-4-イル-メトキシ、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロプロピル、1-CH<sub>2</sub>OMe-シクロプロピル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロブチル、1-CO<sub>2</sub>Me-シクロペンチル、または1-CO<sub>2</sub>Me-シクロヘキシルであり、

R<sup>3a</sup>が、-NH(2-CF<sub>3</sub>-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF<sub>3</sub>-フェノキシであり、

R<sup>6</sup>が、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、2-SiMe<sub>3</sub>-Ph、2-シクロペンチル-Ph、

50

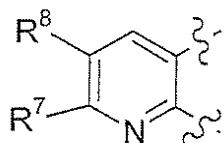
## 【化67】



であり、

環Bが、

## 【化68】



10

であり、

R7が、H、Cl、またはCNであり、

R8が、H、Me、Cl、またはCNであり、そして

Yが、0である、

式(Ia)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを包含する。

20

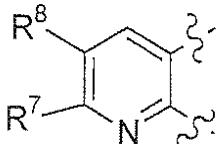
## 【0056】

もう一つの実施態様として、本発明は、Yが0である化合物を包含する。

## 【0057】

もう一つの実施態様として、本発明は、環Bが

## 【化69】



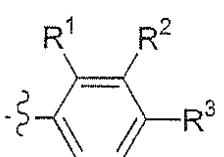
30

である化合物を包含する。

## 【0058】

もう一つの実施態様として、本発明は、環Aが

## 【化70】



40

である化合物を包含する。

## 【0059】

もう一つの実施態様として、本発明は、医薬的に許容できる担体と、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型の治療有効量とを含む、医薬組成物を提供する。

## 【0060】

もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を製造するための新規方法を提供する。

## 【0061】

もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、また

50

は医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を製造するための新規中間体を提供する。

【0062】

もう一つの実施態様として、本発明は、カリウムチャネル開口薬、カルシウムチャネル遮断薬、ナトリウム水素交換体阻害剤、抗不整脈剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノゲンアンタゴニスト、利尿剤、抗高血圧剤、ATPアーゼ阻害剤、鉱質コルチコイドレセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管新生調整剤、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモンレセプター調整剤、経口避妊薬、抗肥満剤、抗うつ薬、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流疾患剤、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進剤、甲状腺ミメティック、抗感染剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、コレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイ尔療法、ならびに虚血プレコンディショニングおよび/または心筋スタニングを模倣する薬剤、またはそれらの組み合わせから選択される追加治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0063】

もう一つの実施態様として、本発明は、抗不整脈剤、抗高血圧剤、抗凝固剤、抗血小板剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解剤、カルシウムチャネル遮断薬、コレステロール/脂質低下剤、またはそれらの組み合わせから選択される追加治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0064】

もう一つの実施態様として、本発明は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成ペントサッカライド、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファトヒルジン、組織プラスミノゲン活性化因子、改変組織プラスミノゲン活性化因子、アニストレプラーーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼ、またはそれらの組み合わせから選択される追加治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0065】

もう一つの実施態様として、本発明は、追加治療剤が、ACE阻害剤、AT-1レセプターアンタゴニスト、ETレセプターアンタゴニスト、二重ET/AIIレセプターアンタゴニスト、およびパソペプチダーゼ阻害剤から選択される抗高血圧剤、IKur阻害剤から選択される抗不整脈剤、もしくはトロンビン阻害剤、他の第X因子Ia阻害剤、他のカリクレイン阻害剤、第VIIa因子阻害剤および第Xa因子阻害剤から選択される抗凝固剤ならびにGPIIb/IIIa遮断薬、他のP2Y<sub>1</sub>アンタゴニスト、P2Y<sub>1,2</sub>アンタゴニスト、トロンボキサンレセプターアンタゴニスト、およびアスピリンから選択される抗血小板剤から選択される抗血栓剤、またはそれらの組み合わせである医薬組成物を提供する。

【0066】

好みの実施態様として、本発明は、追加治療剤が抗血小板剤またはその組み合わせである医薬組成物を提供する。

【0067】

好みの実施態様として、本発明は、追加治療剤が抗血小板剤クロピドグレルである医薬組成物を提供する。

【0068】

もう一つの実施態様として、本発明は、血小板反応性を調整するための方法であって、そのような処置を必要とする患者に、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0069】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって

10

20

30

40

50

、そのような処置を必要とする患者に、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、またはプロドラッグ型の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0070】

もう一つの実施態様では、血栓塞栓性障害が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、動脈脳血管血栓塞栓性障害、静脈脳血管血栓塞栓性障害、および心腔における血栓塞栓性障害からなる群より選択される。

#### 【0071】

もう一つの実施態様では、血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠症候群、初回心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化、末梢閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、および(a)人工弁または他の移植片、(b)留置カテーテル、(c)ステント、(d)心肺バイパス、(e)血液透析、または(f)血栓形成を促進する人工面に血液が曝露される他の措置に起因する血栓症からなる群より選択される。

#### 【0072】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害の処置を必要とする患者を処置する新規方法であって、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を血栓塞栓性障害を処置するのに有効な量で投与することを含む方法を提供する。

#### 【0073】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、治療有効量の第1治療剤および追加治療剤を投与することを含み、第1治療剤が本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩であり、追加治療剤がカリウムチャネル開口薬、カルシウムチャネル遮断薬、ナトリウム水素交換体阻害剤、抗不整脈剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノゲンアンタゴニスト、利尿剤、抗高血圧剤、ATPアーゼ阻害剤、鉱質コルチコイドレセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管新生調整剤、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモンレセプター調整剤、経口避妊薬、抗肥満剤、抗うつ薬、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流疾患剤、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進剤、甲状腺ミメティック、抗感染剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、コレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル療法、ならびに虚血プレコンディショニングおよび/または心筋スタニングを模倣する薬剤、またはそれらの組み合わせから選択される方法を提供する。

#### 【0074】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、治療有効量の第1治療剤および追加治療剤を投与することを含み、第1治療剤が本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩であり、追加治療剤が抗不整脈剤、抗高血圧剤、抗凝固剤、抗血小板剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解剤、カルシウムチャネル遮断薬、コレステロール/脂質低下剤、またはそれらの組み合わせから選択される方法を提供する。

#### 【0075】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成ペントサッカライド、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンドアク、インドメタシン、メフェナメート、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファトヒルジン、組織プラスミノゲン活性化因子、改变組織プラスミノゲン活性化因子、アニ

10

20

30

40

50

ストレプラーーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼ、それらの組み合わせから選択される方法を提供する。

【0076】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が、ACE阻害剤、AT-1レセプターアンタゴニスト、ETレセプターアンタゴニスト、二重ET/AIIレセプターアンタゴニスト、およびパソペプチダーゼ阻害剤から選択される抗高血圧剤、またはGPIIb/IIIa遮断薬、P2Y<sub>1</sub>およびP2Y<sub>12</sub>アンタゴニスト、トロンボキサンレセプターアンタゴニスト、ならびにアスピリンから選択される抗血小板剤から選択される抗血栓剤、それらの組み合わせから選択される方法を提供する。

【0077】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が抗血小板剤またはその組み合わせである方法を提供する。

【0078】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が抗血小板剤クロピドグレルおよび/またはアスピリンである方法を提供する。

【0079】

もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩型を血栓塞栓性障害を処置するのに有効な量で投与することを含む新規方法を提供する。

【0080】

もう一つの実施態様として、本発明は、治療用の本発明化合物を提供する。

【0081】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害処置用医薬品を製造するための本発明化合物の使用も提供する。

【0082】

もう一つの実施態様として、本発明は、

(a) 第1容器、  
(b) 第1容器内に置かれた医薬組成物であって、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩型を含む第1治療剤を含む組成物、および  
(c) 当該医薬組成物を血栓塞栓性障害の処置に使用することができることを述べる添付書類

を含む、新規製造物を提供する。

【0083】

もう一つの好ましい実施態様として、本発明は、

(d) 第2容器  
をさらに含む新規製造物であって、構成要素(a)および(b)が第2容器内に置かれ、構成要素(c)が第2容器の内部または外部に置かれる製造物を提供する。

【0084】

もう一つの実施態様として、本発明は、

(a) 第1容器、  
(b) 第1容器内に置かれた医薬組成物であって、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩型を含む第1治療剤を含む組成物、および  
(c) 当該医薬組成物を第2の治療剤と組み合わせて血栓塞栓性障害の処置に使用することができることを述べる添付書類  
を含む新規製造物を提供する。

【0085】

もう一つの好ましい実施態様として、本発明は、

(d) 第2容器  
をさらに含む新規製造物であって、構成要素(a)および(b)が第2容器内に置かれ、構

10

20

30

40

50

成要素(c)が第2容器の内部または外部に置かれる製造物を提供する。

【0086】

本発明は、その要旨または欠くことのできない属性から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化することができる。本発明は、ここに記載した本発明の好ましい実施態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明の実施実施態様はどれでも、他の任意の実施実施態様と併用することにより、新たなより好ましい実施実施態様を記述することができる理解される。また、好ましい実施実施態様の個々の要素はそのそれぞれが独自の好ましい実施実施態様であると理解すべきである。さらにまた、ある実施実施態様の任意の要素を、任意の実施実施態様の他のどの要素と組み合わせても、新たな実施実施態様が記述されることになる。

10

【0087】

(定義)

本明細書中に記載する化合物は、不斉中心を有し得る。非対称的に置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学的に活性な形態またはラセミ形態で単離し得る。光学的に活性な形態を製造する方法(例えば、ラセミ形態の分割または光学的に活性な出発物質からの合成)が当該分野においてよく知られる。オレフィン、C=N二重結合などの幾何異性体もまた、本明細書中に記載する化合物中に存在し得て、そして該安定な異性体の全てが本発明に企図される。本発明の化合物のシスおよびトランスの幾何異性体が記載され、そしてこのものは異性体の混合物としてまたは分離された異性体形態として単離され得る。具体的な立体化学または異性体形態が特に示されていないならば、構造の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態、および全ての幾何異性体形態を意図する。本発明の化合物を製造するのに使用する全ての方法、およびその中で製造される中間体は、本発明の一部であると考える。示したりまたは記載する化合物の全ての互変異性体もまた、本発明の一部であると考える。

20

【0088】

以下は、本明細書中で使用される用語の定義である。本明細書中の基または群について提示される最初の定義は、特に断らなければ、個別にまたは別の基の一部として、本明細書中の該基または用語に適用する。

【0089】

好ましくは、本発明の化合物の分子量は、モル当たり、約500、550、600、650、700、750、または850以下のグラムである。好ましくは、該分子量は、モル当たり、約800グラム以下である。より好ましくは、該分子量は、モル当たり、約750グラム以下である。より一層好ましくは、該分子量は、モル当たり、約700グラム以下である。

30

【0090】

本明細書中で使用する用語「置換」とは、示す原子の通常の原子価を超えず、そして該置換により安定な化合物を与えるという条件で、示す原子上のいずれか1個以上の水素が、示す基からの選択肢で置き代えられることを意味する。置換基がケト(すなわち、=O)である場合には、該原子上の2個の水素が置換されている。環式(例えば、炭素環またはヘテロ環)がカルボニル基または二重結合で置換されている場合には、該カルボニル基の炭素原子または二重結合の1個の炭素原子が該環の一部(すなわち、内部)であることを意図する。本明細書中に使用する環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成する二重結合(例えば、C=C、C=N、またはN=N)である。

40

【0091】

本発明は、本発明の化合物中に存在する原子の全ての同位体を含むと意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例(これは限定するものではない)によって、水素の同位体は、トリチウムおよびジュウテリウムを含む。炭素の同位体は、C-13およびC-14を含む。

【0092】

本発明の化合物上に窒素原子(例えば、アミン)が存在する場合には、それらは、酸化

50

剤（例えば、M C P A、および／または過酸化水素）を用いる処理によってN-オキシドに変換され得て、本発明の他の化合物を与えることができる。従って、全ての示すそして特許請求する窒素原子は、示す窒素およびそのN-オキシド（N=O）誘導体の両方を包含すると考える。

【0093】

いづれかの変数（例えば、R<sup>2-b</sup>、R<sup>8-b</sup>など）が化合物についてのいづれかの構築または式中で1回以上存在する場合には、各々のその定義は、全ての他の出現におけるその定義とは独立している。従って、例えば基が0～3個のR<sup>2-b</sup>で置換されると示す場合には、該基は場合により3個までのR<sup>2-b</sup>基で置換され得て、そして該各R<sup>2-b</sup>はR<sup>2-b</sup>の定義とは独立して選ばれる。また、置換基および／または変数の組み合わせは、該組み合わせにより安定な化合物を与える場合にのみ、許容し得る。

10

【0094】

置換基との結合が環内の2個原子を連結する結合と交差すると示す場合には、該置換基は該環上のいづれかの原子と結合し得る。置換基が示す式の化合物の残りの部分と結合することによって、該置換基が原子を示さずに例示される場合には、該置換基は該置換基内のいづれかの原子によって結合し得る。置換基および／または変数の組み合わせは、該組み合わせにより安定な化合物を与える場合にのみ、許容し得る。

【0095】

本明細書中で使用する「アルキル」または「アルキレン」とは、指定した数の炭素原子を有する分枝および直鎖の両方の飽和の脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、「C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル」（または、アルキレン）とは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、およびC<sub>10</sub>のアルキル基を含むことを意図する。加えて、例えば、「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」とは、1～6個の炭素原子を含むことを意味する。アルキルは例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルブチル、2-メチルペンチル、2-エチルペンチル、3-メチルペンチル、および4-メチルペンチルを含むが、これらに限定されない。

20

【0096】

「アルケニル」または「アルケニレン」とは、具体的な数の炭素原子および1個以上の不飽和の炭素-炭素結合（これは、該鎖に沿っていづれかの安定な位置で存在し得る）を有する、直鎖または分枝のいづれかの立体配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、「C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル」（または、アルケニレン）とは、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>のアルケニル基を含むことを意図する。アルケニルの例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0097】

「アルキニル」または「アルキニレン」とは、直鎖または分枝のいづれかの立体配置であって、そして1個以上の炭素-炭素三重結合（これは、該鎖に沿っていづれかの安定な位置で存在し得る）を有する、直鎖または分枝のいづれかの立体配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、「C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル」（または、アルキニレン）とは、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>のアルキニル基、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを含むことを意図する。

40

【0098】

用語「シクロアルキル」とは、環状のアルキル基（例えば、単環式-、二環式-、または多環式を含む）を意味する。C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルとは、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>およびC<sub>7</sub>シクロアルキル基を含むことを意図する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどを含むが、これらに限定されない。

50

## 【0099】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」とは、酸素橋で結合する示す炭素原子を有する、上で定義するアルキル基を意味する。例えば、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ」(または、アルキルオキシ)とは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>のアルコキシ基を含むことを意図する。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、i-ブロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、およびs-ペントキシを含むが、これらに限定されない。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」とは、硫黄橋で結合した示す数の炭素原子を有する上で定義するアルキル基、例えば、メチル-S-、エチル-S-などを意味する。

## 【0100】

本明細書中に使用する「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味し；そして、「対イオン」は、小さな負電荷の種(例えば、クロリド、ブロミド、水酸化物、アセテート、スルフェートなど)を意味するのに使用する。

## 【0101】

「ハロアルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された、具体的な数の炭素原子を有する、分枝および直鎖の両方の飽和脂肪族の炭化水素基(例えば、-C<sub>v</sub>F<sub>w</sub>、ここで、vは1~3であり、そしてwは1~(2v+1)である)を含むことを意図する。ハロアルキルの例としては例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルを含むが、これらに限定されない。ハロアルキルの例としてはまた、「フルオロアルキル」をも含み、これは、1個以上のフッ素原子で置換された、具体的な数の炭素原子を有する、分枝および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。

## 【0102】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」とは、酸素橋で結合した示す数の炭素原子を有する、上で定義するハロアルキル基を意味する。例えば、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルコキシ」とは、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>のハロアルコキシ基を含むことを意図する。ハロアルコキシの例としては、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどを含むが、これらに限定されない。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」とは、硫黄橋で結合した示す数の炭素原子を有する、上で定義するハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-などを意味する。

## 【0103】

本明細書中に使用する「炭素環」とは、いずれかの安定な3、4、5、6、もしくは7-員の単環式もしくは二環式、または7、8、9、10、11、12、もしくは13-員の二環式もしくは三環式(これらのいずれも、飽和、一部不飽和、または芳香族性であり得る)を意味すると意図する。該炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリソ)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリン)を含むが、これらに限定されない。特に断らない限り、好ましい炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、およびインダニルが得られる。用語「炭素環」を使用する場合には、「アリール」を含むことを意図する。

## 【0104】

本明細書中に使用する用語「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」は、2個の縮合環を含み、そして炭素原子から構成される、安定な9-または10-員炭素環式を意味すると意図する。2個の縮合環のうち、1個の環は第2の環と縮合し、そして該第2の環は、5または6員炭素環(これは、飽和、部分的に不飽和、または不飽和である)である。該二環式炭素環基は、いずれかの炭素原子上のそのペンドント基と結合し得て、安定な

10

20

30

40

50

構造を与える。本明細書中に記載する該二環式の炭素環基は、得られる化合物が安定である場合には、いずれかの炭素上で置換され得る。二環式の炭素環基の例としては、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、およびインダニルを含むが、これらに限定されない。

#### 【0105】

本明細書中で使用する用語「アリール」、「C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリール」、または「芳香族性残基」とは、具体的な場合には、具体的な数の炭素原子を含有する芳香族性分子（例えば、フェニルまたはナフチル）を意味すると意図する。特に断らない限り、「アリール」、「C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリール」、または「芳香族性残基」は、無置換であるかまたは0 ~ 3個の基で置換され得て、ここで、該基は、H、OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H、およびCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>から選ばれる。10

#### 【0106】

本明細書中で使用する用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環基」とは、安定な3、4、5、6もしくは7-員の单環もしくは二環、または7、8、9、10、11、12、13もしくは14員の二環もしくは三環のヘテロ環（このものは、飽和、部分的に不飽和、または不飽和（芳香族）であって、そして炭素原子、並びに、N、OおよびSからなる群から独立して選ばれる1、2、3、または4個のヘテロ原子からなり、そして上で定義するヘテロ環のいずれかがベンゼン環と縮合したいずれかの二環を含む）を意味することを意図する。該窒素および硫黄のヘテロ原子は場合により、-NO-、-SO-、または-SO<sub>2</sub>-に酸化され得る。該ヘテロ環は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子上でそのペンドント基と結合して、安定な構造を与え得る。本明細書中に記載する該ヘテロ環は、得られる化合物が安定である場合には、炭素または窒素原子上で置換され得る。具体的に記載するならば、ヘテロ環中の窒素は場合により4級化し得る。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が1を超える場合には、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。該ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1を超えないことが好ましい。用語「ヘテロ環」を使用する場合には、ヘテロアリールを含むと意図する。20

#### 【0107】

本明細書中で使用する用語「芳香族ヘテロ環式」は、少なくとも1つのヘテロ原子の環要素（例えば、硫黄、酸素、または窒素）を含む、安定な单環式および多環式の芳香族性の炭化水素を意味すると意図する。好ましいヘテロアリール基は、5、6もしくは7-員の单環式、または7、8、9もしくは10-員の二環式のヘテロ環状芳香環（これは、炭素原子、並びにN、NH、OおよびSからなる群から独立して選ばれる1、2、3または4個のヘテロ原子から構成される）である。該芳香族性のヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1個以上でないと注意すべきである。ヘテロアリール基は例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル(pyrryl)、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、ブリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル-S-オキシド、2,3-ジヒドロベンゾチエニル-S-オキシド、ベンゾオキサゾリン-2-オン-イル、インドリニル、ベンゾオキソラニル、ベンゾジオキサンなどを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換または無置換であり得る。30

#### 【0108】

ヘテロ環の例としては、2-ピロリドニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサ40

10

20

30

40

50

ゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾロビリジル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロビリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロビリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロビリジニル、オキサゾリジニルベリミジニル、オキサインドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェンアルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル(phenoxyathiinyl)、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロビリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チアゾロビリジニル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、およびキサントレニルを含むが、これらに限定されない。

## 【0109】

好みい5-~10-員ヘテロ環の例としては、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピローリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾロビリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキソインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロビリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロビリジニル、チアゾロビリジニル、オキサゾロビリジニル、イミダゾロビリジニル、およびピラゾロビリジニルを含むが、これらに限定されない。

## 【0110】

好みい5-~6-員ヘテロ環の例としては、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピローリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾロビリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルを含むが、これらに限定されない。

## 【0111】

本明細書中で使用する用語「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環状基」とは、安定な9-または10-員のヘテロ環式（これは、2個の縮合環を含み、そして炭素原子、並びにN、OおよびSからなる群から独立して選ばれる1、2、3または4個のヘテロ原子から構成される）を意味すると意図する。該2個の縮合環のうち、1個の環は5または6-員の単環芳香環（5員ヘテロアリール環、6員ヘテロアリール環、またはベンゾ環を

10

20

30

40

50

含有する)であり、各々は第2環と縮合する。該第2環は、5または6員の单環(これは、飽和、部分的に不飽和、または不飽和である)であり、そして5員ヘテロ環、6員ヘテロ環、または炭素環(第2の環が炭素環である場合には、第1の環はベンゾではない)を含む。

【0112】

二環式ヘテロ状基は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子上でそのペンドント基と結合し得て、安定な構造を与える。本明細書中に記載する該二環式ヘテロ環は、生成する化合物が安定であるならば、炭素または窒素原子上で置換され得る。該ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合には、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好みしい。該ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超えないことが好みしい。

10

【0113】

二環式ヘテロ環状基の例としては、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリン、および1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリンを含むが、これらに限定されない。

【0114】

例えば、上記の炭素環またはヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物もまた含む。

20

【0115】

架橋環もまた、炭素環またはヘテロ環の定義内に含む。1個以上の原子(すなわち、C、O、NまたはS)が2個の非隣接する炭素原子または窒素原子と結合する場合には、架橋環が生成する。好みしい架橋としては、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を含むが、これらに限定されない。架橋は常に、单環を三環に変換すると言及する。環が架橋である場合には、該環について引用する置換基をまた該架橋上に存在し得る。

【0116】

本明細書中で使用する用語「医薬的に許容し得る」とは、正常な医学的な判断の範囲内にあり、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症がなくヒトもしくは動物の組織と接触して使用するのに適当であり、合理的な利点/危険の割合が釣り合った、化合物、物質、組成物、および/または剤形を意味するのに使用する。

30

【0117】

本明細書中で使用する「医薬的に許容し得る塩」とは、親化合物がその酸または塩基の塩をマスクすることによって改変された、開示する化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容し得る塩の例としては、塩基性基(例えば、アミン)の無機または有機の酸の塩；酸性基(例えば、カルボン酸)のアルカリもしくは有機の塩を含むが、これらに限定されない。該医薬的に許容し得る塩とは、例えば、非毒性の無機または有機の酸から生成する親化合物の通常の非毒性塩または4級アンモニウム塩を含む。例えば、該通常の非毒性塩とは、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など)由來の塩；有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファンイル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸など)から製造される塩を含む。

40

【0118】

本発明の医薬的に許容し得る塩は、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から、通常の化学的な方法によって製造することができる。通常、該塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基の形態を、水もしくは有機溶媒、または該2つの混合物(通常、非水性の媒質(例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニト

50

リルが好ましい) ) 中で定量の適當な塩基または酸と反応させることによって、製造することができる。適當な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 頁1418(本発明の一部を構成する)中に記載されている。

【0119】

本発明の化合物およびその塩は、それらの互変異性体形態で存在し得て、そこでは、水素原子は該分子の他の部分に位置を変えられ、そして該分子の原子の間の化学結合は結果として、転位される。それらが存在し得る限り、全ての互変異性体形態は本発明内に含まれると、理解すべきである。加えて、本発明の化合物は、トランスおよびシス異性体を含み得て、そして1個以上のキラル中心を含み得て、従って、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在し得る。本発明は、全ての該異性体、並びにシスおよびトランス異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、およびエナンチオマー(光学異性体)のラセミ混合物を含む。化合物(または、不斉炭素)の立体配座(シス、トランス、またはRもしくはS)についての具体的な記載がない場合には、該異性体のいずれか1つまたは1個以上の異性体の混合物を意図する。製造方法は、出発物質として、ラセミ体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを使用し得る。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物を製造する場合には、それらは、通常の方法(例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶)によって分離し得る。本発明の化合物は、遊離形態または水和物形態であり得る。

【0120】

放射標識する本発明の化合物(すなわち、記載する原子の1個以上が該原子の放射性同位体(例えば、Cを<sup>13</sup>Cまたは<sup>14</sup>Cによって置き換え;水素の同位体はトリチウムおよびジュウテリウムを含む)によって置き代える)はまた、本明細書中に供する。該化合物は、様々な潜在的な使用(例えば、標的のタンパク質またはレセプターと結合する潜在的な医薬品の能力を測定する際に標準物質および試薬として;または、インビボもしくはインビトロで生物学的なレセプターと結合する本発明の化合物を造影するための)を有する。

【0121】

それらの製造後に、本発明の化合物は単離しそして精製して、99重量%以上の本発明の化合物(「実質的に純粋である」)を含有する組成物を得て、次いでこのものを本明細書中に記載する通り使用しまたは製剤化することが好ましい。該「実質的に純粋な」化合物はまた、本発明の一部として本明細書中に企図する。

【0122】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な大きさの純度への単離に耐え、そして有効な治療学的な剤に製剤化するのに十分に強い、化合物を示唆すると意味する。本発明の化合物は、N-ハロ、S(O)<sub>2</sub>H、またはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0123】

加えて、式Iの化合物は、プロドラッグ形態を有し得る。インビボで変換されて生物学的に活性な薬物(すなわち、式Iの化合物)を与えるいずれかの化合物は、本発明の範囲および精神内にあるプロドラッグである。様々な形態のプロドラッグが当該分野においてよく知られる。該プロドラッグの例は、以下を参照のこと:

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985), and Methods in Enzymology, 112巻, 頁309-396, K. Widderら編 (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編, Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs,」, H. Bundgaardによる, 頁113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8巻, 頁1-38 (1992);
- d) H. Bundgaardら, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77巻, 頁285 (1988); および、

10

20

30

40

50

e) N. Kakeyaら, Chem Phar Bull., 32巻, 頁692 (1984)。

【0124】

カルボキシ基を含有する化合物は、生理学的に加水分解可能なエステル（これは、体内で加水分解されることによってプロドラッグとして機能する）を形成して、本発明の化合物そのものを与える。多数の場合の加水分解は消化酵素の影響下で実際に起こるので、該プロドラッグは経口投与することが好ましい。非経口投与は、エステル自体が活性であるか、または加水分解が血液中で起こる場合に、使用し得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例としては、C<sub>1-6</sub>アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、またはプロピオニルオキシメチル）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メトキシカルボニル-オキシメチル、またはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチル）、および、使用する他によく知られる生理学的に加水分解可能なエステル（例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野において）を含む。該エステルは、当該分野において知られる通常の技術によって製造し得る。

【0125】

本発明の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）はまた本発明の範囲内であると、更に理解すべきである。溶媒和の方法は通常、当該分野において知られる。

【0126】

本明細書中で使用する「処置する」または「処置」とは、哺乳動物（特に、ヒト）における疾患-状態の処置を包含し、例えば、(a) 哺乳動物中で疾患-状態が生じるのを防止すること（特に、該哺乳動物が、該疾患-状態に罹り易いが、それを有するものとは未だ診断されていない場合）；(b) 該疾患-状態を抑制すること（すなわち、その発症を抑止すること）；および/または、(c) 該疾患-状態を軽減すること（すなわち、該疾患-状態の後退を生じること）、を含む。

【0127】

「治療学的に有効な量」とは、P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>を阻害するために、単独でまたは組み合わせて投与する場合に有効である、本発明の化合物の量を含むことを意図する。「治療学的に有効な量」とはまた、P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>を阻害するのに有効である特許請求する化合物の組み合わせの量を含むと意図する。化合物の組み合わせは、相乗的な組み合わせであることが好ましい。例えば、ChouおよびTalalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55によって記載する相乗作用は、組み合わせて投与する場合に該化合物の効果（この場合には、P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>の阻害）が、単一薬物として単独で投与する場合に該化合物の相加性効果よりも大きい場合に、生じる。通常、相乗的な効果は、該化合物の最適以下の濃度で最も明白に実証される。相乗作用は、個々の成分と比較した、該組み合わせの細胞毒性の低下、抗血栓効果の増大、またはいくつかの他の有利な効果の観点であり得る。

【0128】

本発明は更に、1個以上の本発明の化合物、および医薬的に許容し得る担体を含有する組成物を含む。

【0129】

「医薬的に許容し得る担体」とは、生物学的に活性な薬物の動物（特に、哺乳動物）への運搬のための、当該分野で通常許容される媒質を意味する。医薬的に許容し得る担体は、当該分野における通常の知識の範囲内で十分に、多数の因子に従って製剤化される。

【0130】

これらは、製剤化される活性薬物の種類および性質；薬物を含有する組成物を投与すべき被験者；該組成物の投与の意図する経路；および、標的とする治療学的な指標を含むが、これらに限定されない。医薬的に許容し得る担体は、水性および非水性の両方の液体媒質、並びに様々な固体および半固体の剤形を含む。該担体は、活性薬物に加えて、多数の異なる活性成分および添加物（該付加的な成分は、様々な理由（例えば、該活性薬物の安

10

20

30

40

50

定化)で製剤中に含まれる)、結合剤(これらは、当該分野においてよく知られる)などを含み得る。それらの選択に含まれる適当な医薬的に許容し得る担体および因子について記載は、様々な容易に入手可能な供給源(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17版, 1985)(これは、本明細書の一部を構成する)において知られる。

## 【0131】

本明細書中で使用する略号は、以下の通り定義する: 1倍は「1×」、2倍は「2×」、3倍は「×」、摂氏度は「°」、当量は「eq」、グラムは「g」、ミリグラムは「g」、リットルは「L」、ミリリットルは「mL」、マイクロリットルは「μL」、モルは「M」、ミリモルは「mmol」、分は「min」、時間は「h」、室温は「rt」、気圧は「atm」、重量ポンド每平方インチは「psi」、濃縮は「conc」、飽和は「sat」または「sat'd」、分子量は「MW」、融点は「mp」、マススペクトルは「MS」または「Mass Spec」、電子スプレーイオン化マススペクトルは「ESI」、高分解能は「HR」、液体クロマトグラフィーマススペクトルは「LC-MS」、高速液体クロマトグラフィーは「HPLC」、逆相HPLCは「RP HPLC」、薄層クロマトグラフィーは「TLC」、核磁気共鳴スペクトルは「NMR」、プロトンは「<sup>1</sup>H」、デルタは「δ」、一重線は「s」、二重線は「d」、三重線は「t」、四重線は「q」、多重線は「m」、幅広いは「br」、ヘルツは「Hz」、薄層クロマトグラフィーは「tlc」とし、並びに、「°」、「°」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は、当該分野の当業者にとってよく知られる立体化学的な表示である。

## 【0132】

Meは、メチル;  
 Etは、エチル;  
 MeOHは、メタノール;  
 EtOHは、エタノール;  
 i-PrOHは、イソプロパノール;  
 Phは、フェニル;  
 Bnは、ベンジル;  
 t-Buは、第3級ブチル;  
 AcOHは、酢酸;  
 EtOAcは、酢酸エチル;  
 2MeS-ADPは、2メチルチオアデノシン二リン酸;  
 cDNAは、相補DNA;  
 DMEMは、ダルベッコ改变イーグル培地;  
 DMFは、ジメチルホルムアミド;  
 DMSOは、ジメチルスルホキシド;  
 DCEは、1,2-ジクロロエタン;  
 DCMは、ジクロロメタン;  
 DCCは、ジシクロヘキシカルボジイミド;  
 DICまたはDIPCDIは、ジイソプロピルカルボジイミド;  
 DIEAは、ジエチルプロピルアミン;  
 EDTAは、エチレンジアミン四酢酸;  
 FBSは、ウシ胎児血清;  
 HEPESは、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラキシン-1-エタンスルホン酸;  
 D-PBSは、ダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水;  
 Pd/Cは、パラジウム-木炭;  
 SCXは、強カチオン交換体;  
 THFは、テトラヒドロフラン;  
 TFAは、トリフルオロ酢酸;  
 TRISは、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン;  
 EDC(もしくは、EDC.HCl)、EDCI(もしくは、EDCI.HCl)またはEDACは、3-エチル-3'-  
 50

(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド塩酸塩(または、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)。

【0133】

特に断らない限り、溶液の比率は容量関係で表す。NMR化学シフト値( )は、百万分の1で報告する。フラッシュクロマトグラフィーは、ステイレ方法に従って、シリカゲルで実施した(Still, W. C.らによる, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923)。

【0134】

(合成)

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者にとって知られる多数の方法で製造し得る。本発明の化合物は、合成有機化学の分野で知られる合成方法と合わせて以下に記載する方法を用いて、または当該分野の当業者によって認められるそれらの改変によって、製造し得る。好ましい方法は例えば、以下に記載する方法を含むが、これらに限定されない。該反応は、使用する試薬および物質に適当であったり、そして有効である変換に適当な溶媒中で実施する。該分子上に存在する官能基は提案する変換と一致すべきであると、有機合成の分野の当業者によって理解される。このことは、本発明の目的の化合物を得るために、合成工程の順序を改変し、または別のものの代わりに1個の特定の反応式を選択するために、判断を必要とすることがある。

【0135】

本発明の化合物の製造に利用可能であり得る合成方法の特に有用な概要は、Larock, R. C.による, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: New York, 1989中に知ることができる。好ましい方法は、以下に記載する方法を含むが、これらに限定しない。本明細書中に引用する全ての刊行物は、本明細書の一部を構成する。

【0136】

本発明の新規な化合物は、本項目に記載する反応および技術を用いて製造し得る。また、以下に記載する合成方法の記載において、全ての提案する反応条件(これは、溶媒の選択、反応気圧、反応温度、実験およびワークアップの長さを含む)が反応にとって標準的である条件(これは、当該分野の当業者によって容易に認められるべきである)であるように選択すると理解すべきである。反応条件と適合し得る置換についての制限は、当該分野における当業者にとって容易に明白であり、その場合には、別の方を使用しなければいけない。

【0137】

本分野におけるいづれかの合成経路の計画における別の大きな考慮は、本発明に記載する化合物中に存在する反応性官能基の保護のために使用する保護基の賢明な選択であるとも、認められるであろう。当業者にとっての多数の改変を記載する権威ある説明は、GreeneおよびWuts(*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991)である。本明細書中に引用する全ての刊行物は、本明細書の一部を構成する。

【0138】

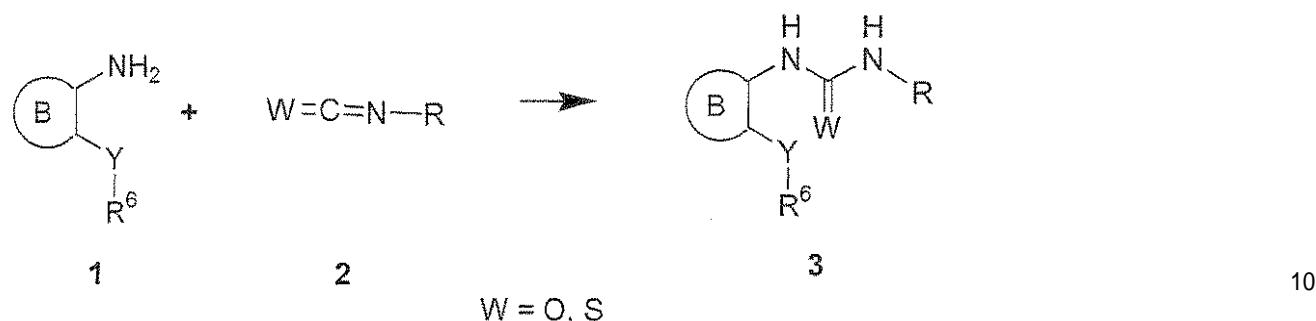
反応式1~7は、本発明の化合物を製造する合成経路を記載する。反応式1および2は、重要なアミン中間体1またはイソシアネート中間体4からの本発明の化合物の製造を記載する。反応式3は、対応するアミン1からの重要なイソシアネート中間体4の製造を記載する。反応式4、5および6は、商業的に入手可能な出発物質からのアミンの製造を記載する。反応式6は、ウレアの更なる官能化を記載する。

【0139】

反応式1は、重要なアミン中間体1からの、置換ウレアおよびチオウレアの1段階の製造を記載する。置換イソシアネートおよびイソチオシアネートは商業的に入手可能であるか、または有機合成の分野における当業者にとって知られる方法によって商業的に入手可能な物質から容易に製造し得る。イソ(チオ)シアネート2と重要なアミン1との反応は典型的に、様々な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、またはジオキサン)中、20~80の間の温度で起こる。

## 【化71】

## 反応式1

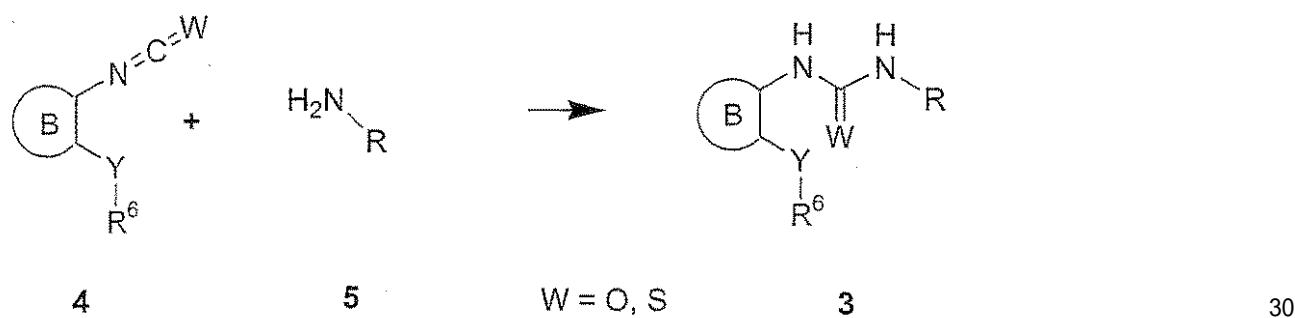


## 【0140】

反応式2は、重要なイソ(チオ)シアネート中間体4からの置換ウレアの製造を記載する。置換されたアニリンおよびアミノ置換ヘテロ芳香環物は、商業的に入手可能であるか、あるいは有機合成の分野における当業者にとって知られる方法によって商業的に入手可能な物質から容易に製造し得る。イソシアネート4とアニリン5との反応は典型的に、様々な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、またはジオキサン）中、20～80の間の温度で起こる。

## 【化72】

## 反応式2

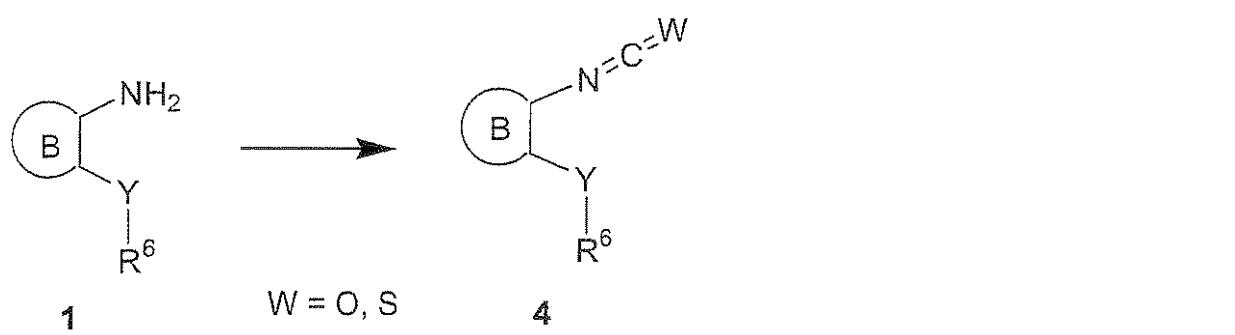


## 【0141】

反応式3は、重要なイソ(チオ)シアネート中間体4の製造を概説する。アニリン1（これは、反応式4、5および6に従って製造する）は、有機溶媒（例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、ジクロロエタン、またはトルエン）中でホスゲン等価物を用いて処理して、対応するイソ(チオ)シアネートを得ることができる。（チオ）ホスゲン等価物としては、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、チオカルボニルジイミダゾール、クロロギ酸トリクロロメチル、および炭酸ジスクシンイミジルを含む。

## 【化73】

## 反応式3



## 【0142】

反応式4は、アミノ誘導体1の1つの可能な製造を概説し、これは、芳香族求核置換反応、続く還元反応によって進行する。オルト位でハロゲン（例えば、塩素、フッ素、または臭素）で置換された、ニトロアリール誘導体またはニトロヘテロアリール誘導体6は、商業的に入手可能であり、あるいは有機合成の分野における当業者によって容易に製造し得る。それらは、求核体（例えば、置換アルコール、置換アミン、または置換チオール）と反応して、それぞれ対応するエーテル、アミンまたはチオエーテルを与えることができる。典型的な反応条件は、塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、またはDIEA）の存在下、有機溶媒（例えば、THF、DMF、トルエン、ジオキサン、またはn-ブタノール）中、求核体およびハロニトロ誘導体の反応を含む。該反応温度は通常、室温および還流条件の間である。場合により、マイクロ波照射を使用して、反応の速度を促進し得る。ジアリールエーテルの好ましい製造は、DMF中、80でオルトクロロ-ニトロアリール誘導体と置換フェノールによって進行する。ジアリールアミンは、マイクロ波照射を用いて、ブタノール中、210でオルトクロロ-ニトロアリール誘導体と、置換アニリンおよびトリエチルアミンとを反応させることによって得ることが好ましい。

10

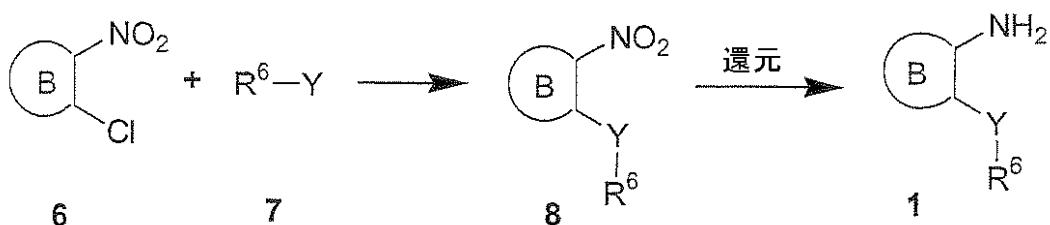
## 【0143】

芳香族求核置換反応後の、得られるニトロ誘導体8を、対応するアニリンに還元し得る。典型的な条件は、金属触媒（例えば、パラジウムまたは白金）の存在下での水素添加を含む。他の条件としては、還元剤（例えば、SnCl<sub>2</sub>または亜鉛粉末）と塩化アンモニウムとを用いる処置を含む。

20

## 【化74】

## 反応式4



30

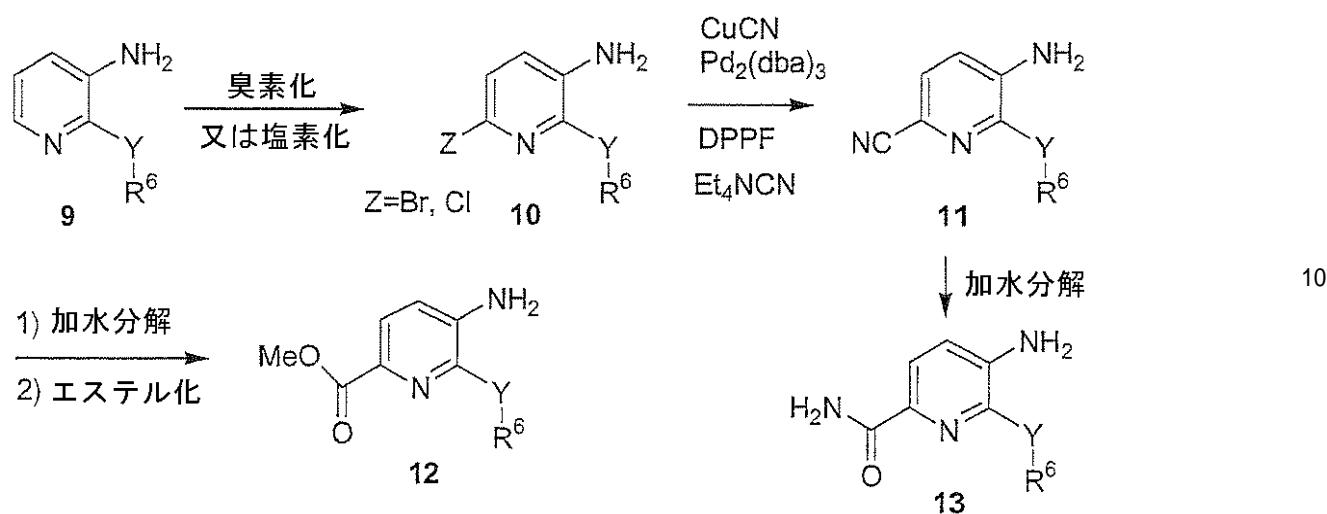
## 【0144】

置換ピリジンアミン（例えば、10、11、12、または13）の製造は、反応式5中に示す。反応式4中に記載する通り製造するピリジンアニリン9は、有機溶媒（例えば、DMF）中、剤（例えば、N-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミド）を用いて臭素化または塩素化し得る。得られる芳香環臭化物を、金属触媒シアノ化によって対応するニトリルに変換し得る。例えば、ブロミド10（X = Br）をシアノ化銅（I）、トリス-（ジベンジリデンアセトン）-ビスパラジウム、ジフェニルホスフィンフェロセン、およびシアノ化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、対応するニトリルIIを得る。得られるニトリルを、有機合成の分野において知られる方法（例えば、水酸化ナトリウム水溶液を用いる処理）を用いて、対応するカルボン酸に加水分解することができる。該対応するカルボン酸のメチルエステルへの変換は、トリメチルシリルジアゾメタンまたはメタノール中に塩酸を用いる処理によって達成することができる。別法として、該ニトリル11を、酸または塩基の加水分解によって、対応するエステル12およびアミド13に変換することができる。

40

## 【化75】

## 反応式5

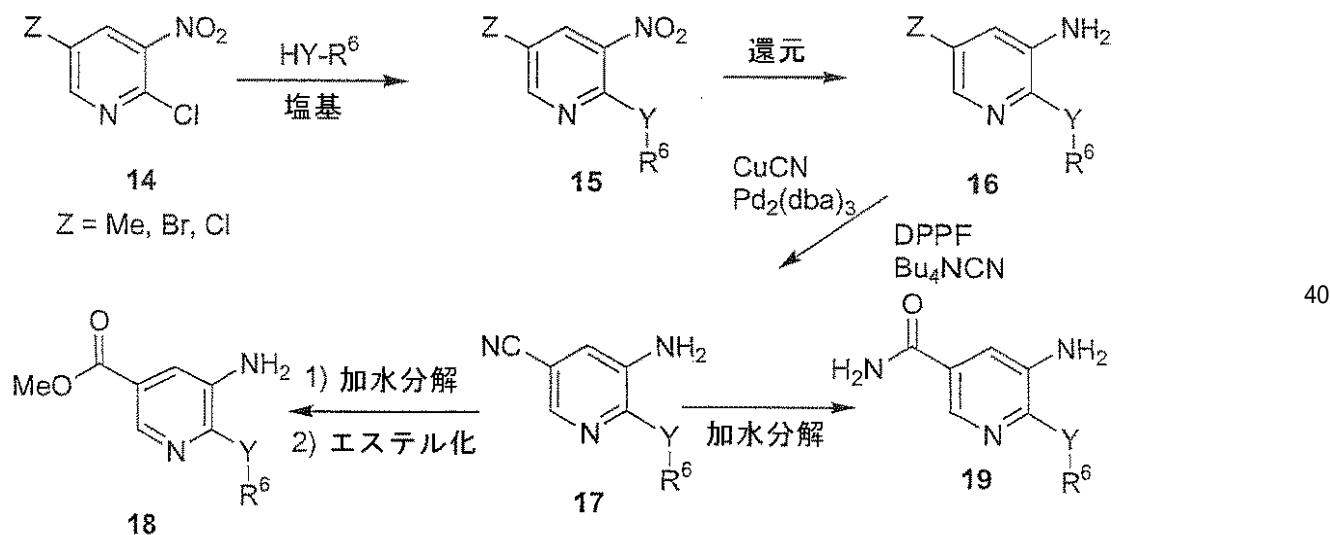


## 【0145】

置換ピリジンアミン（例えば、16、17、18、または19）の製造は、反応式6に示す。該ニトロクロロピリジン14は、反応式4について上記する通りに製造することができる。得られる芳香族臭化物を、金属触媒シアノ化によって、対応するニトリルに変換することができる。例えば、該プロミド16（Z = Br）をシアノ化銅（I）、トリス-（ジベンジリデンアセトン）-ビスパラジウム、ジフェニルホスフィンフェロセン、およびシアノ化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、対応するニトリル17を得る。得られるニトリルを、有機合成の分野において知られる方法（例えば、水酸化ナトリウム水溶液を用いる処理）を用いて、対応するカルボン酸に加水分解することができる。該対応するカルボン酸のメチルエステル18への変換は、トリメチルシリルジアゾメタンまたはメタノール中の塩酸を用いる処理によって達成することができる。別法として、該ニトリル17を、酸または塩基の加水分解によって対応するアミド19に変換することができる。

## 【化76】

## 反応式6



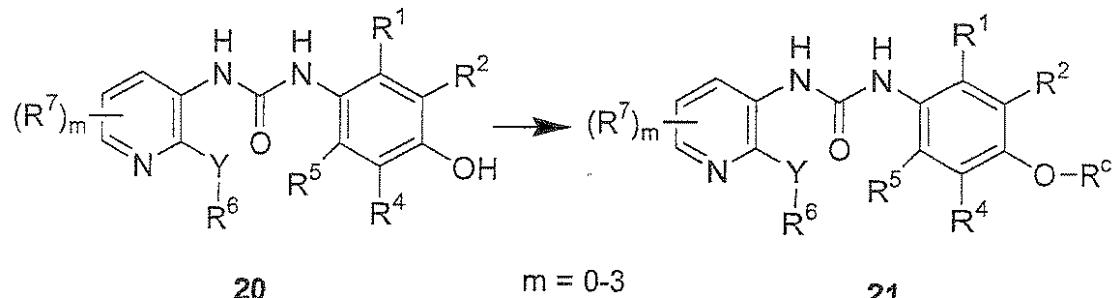
## 【0146】

反応式7は、ミツノブ化学によるアルコールを用いるアルキル化、またはアルキルハライドとの直接の反応による、ウレア10の更なる官能化を記載する。該アルキル化につい

ての好ましい条件は、アゾジカルボン酸等価物（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、ジイソプロピル、またはジ-tert-ブチル）の存在下およびトリフェニルホスフィンまたはトリフェニルホスフィンと結合したポリスチレンの存在下で、過剰量の第1級または第2級アルコールを用いる処理を含む。該反応は、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、またはジクロロメタン）中、0 ~ 50 で行なうことができる。

【化 7 7】

### 反応式 7

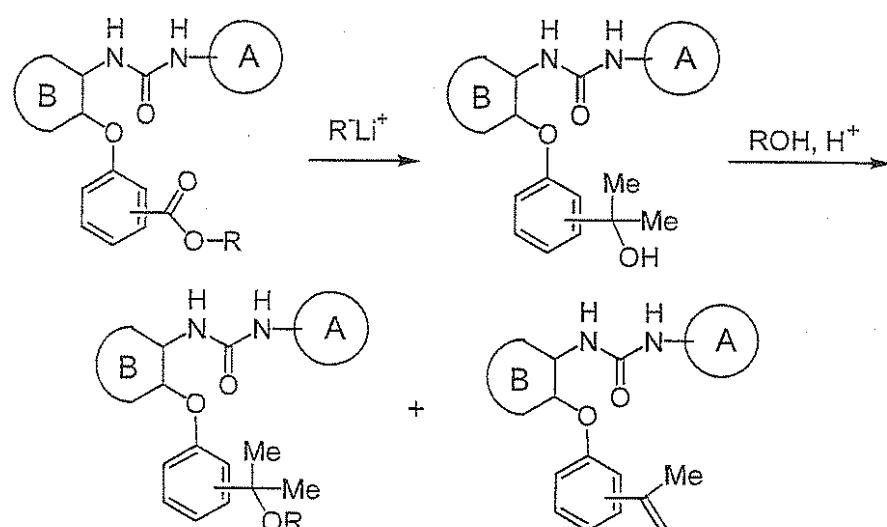


[ 0 1 4 7 ]

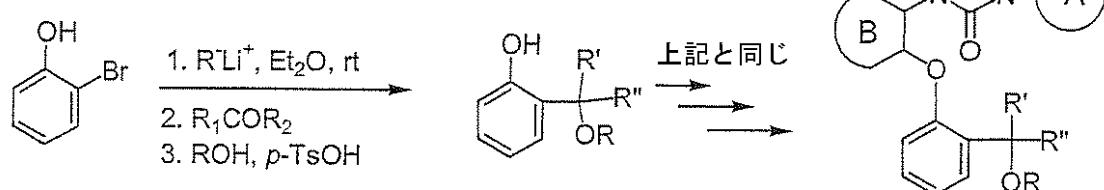
別法として、YがOである場合には、R<sup>6</sup>の変数を有する本発明の化合物の製造は、反応式8～13由、以下に示す通りに製造することができる。

### 【化 7.8】

### 反應式 8

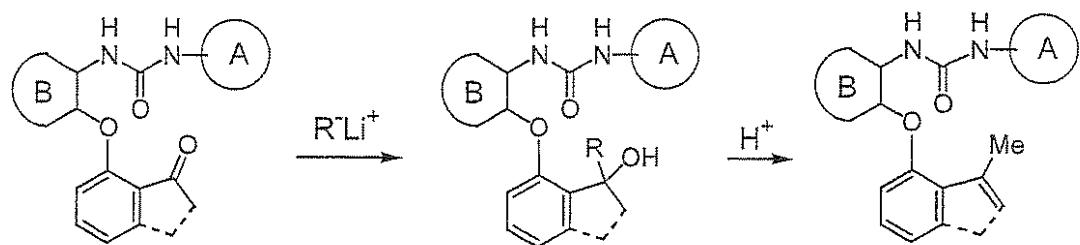


## 別法として

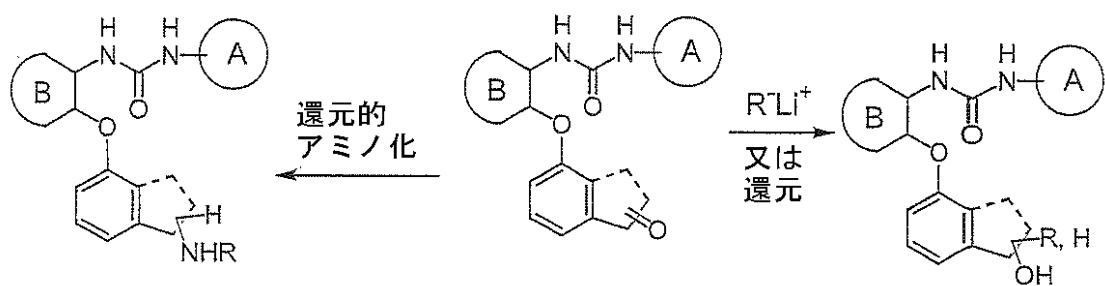


【化 7 9】

### 反應式 9



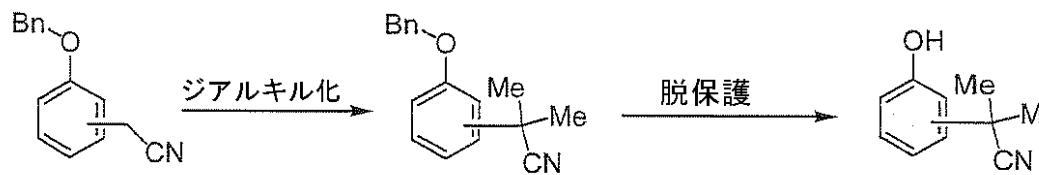
10



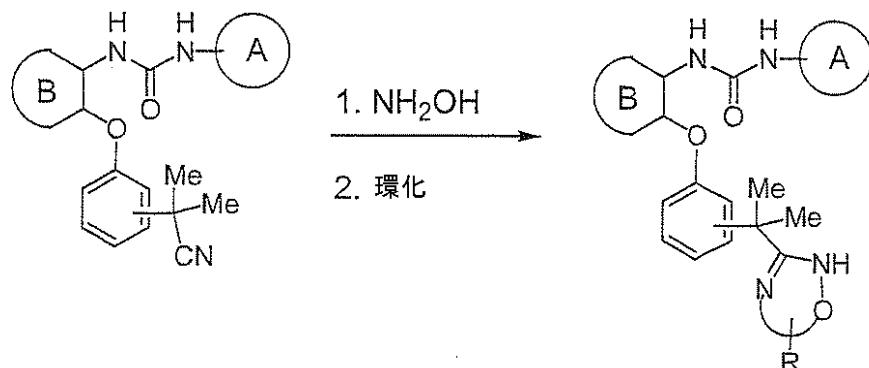
30

【化 8 0 】

### 反應式 10



上記と同じ

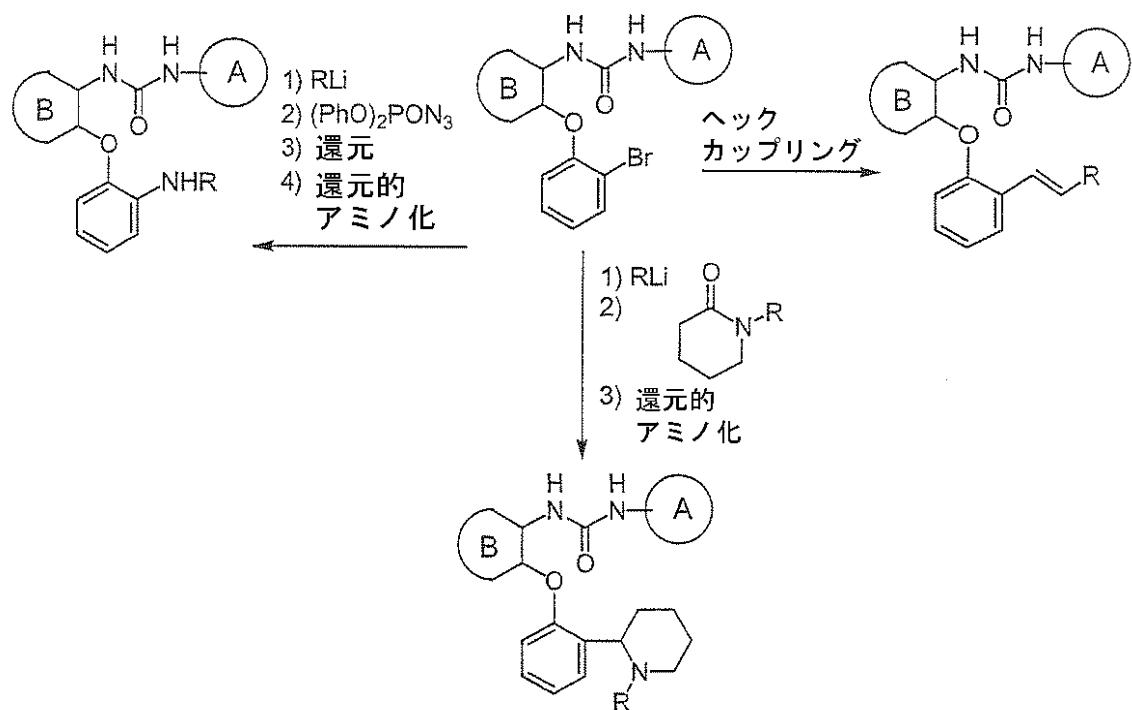


30

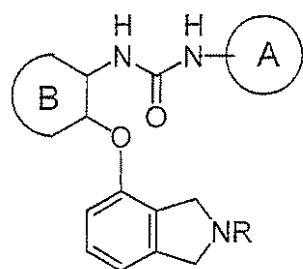
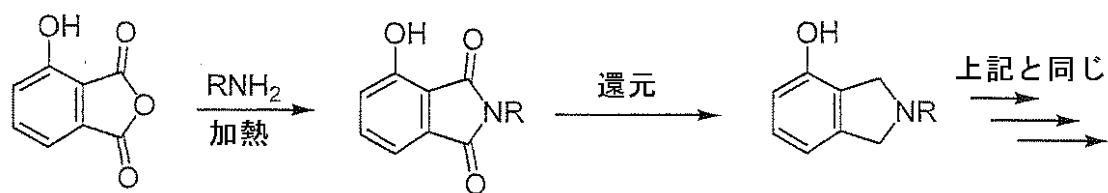
## 反應式 9

## 【化81】

## 反応式11

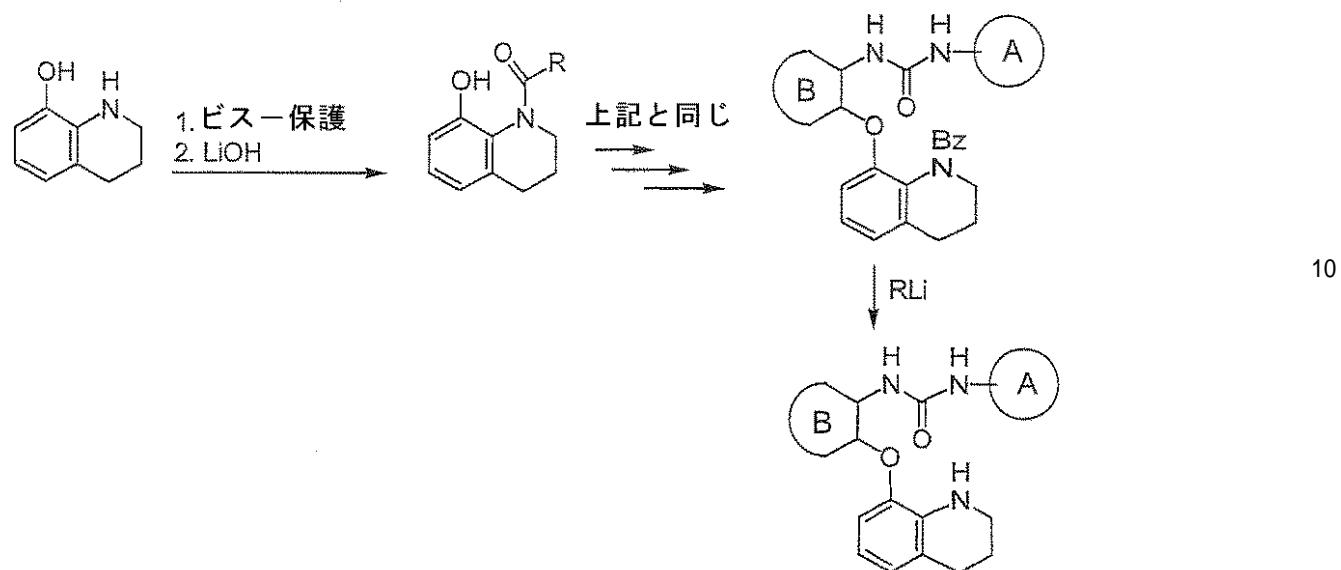


## 【化82】



【化83】

反応式13



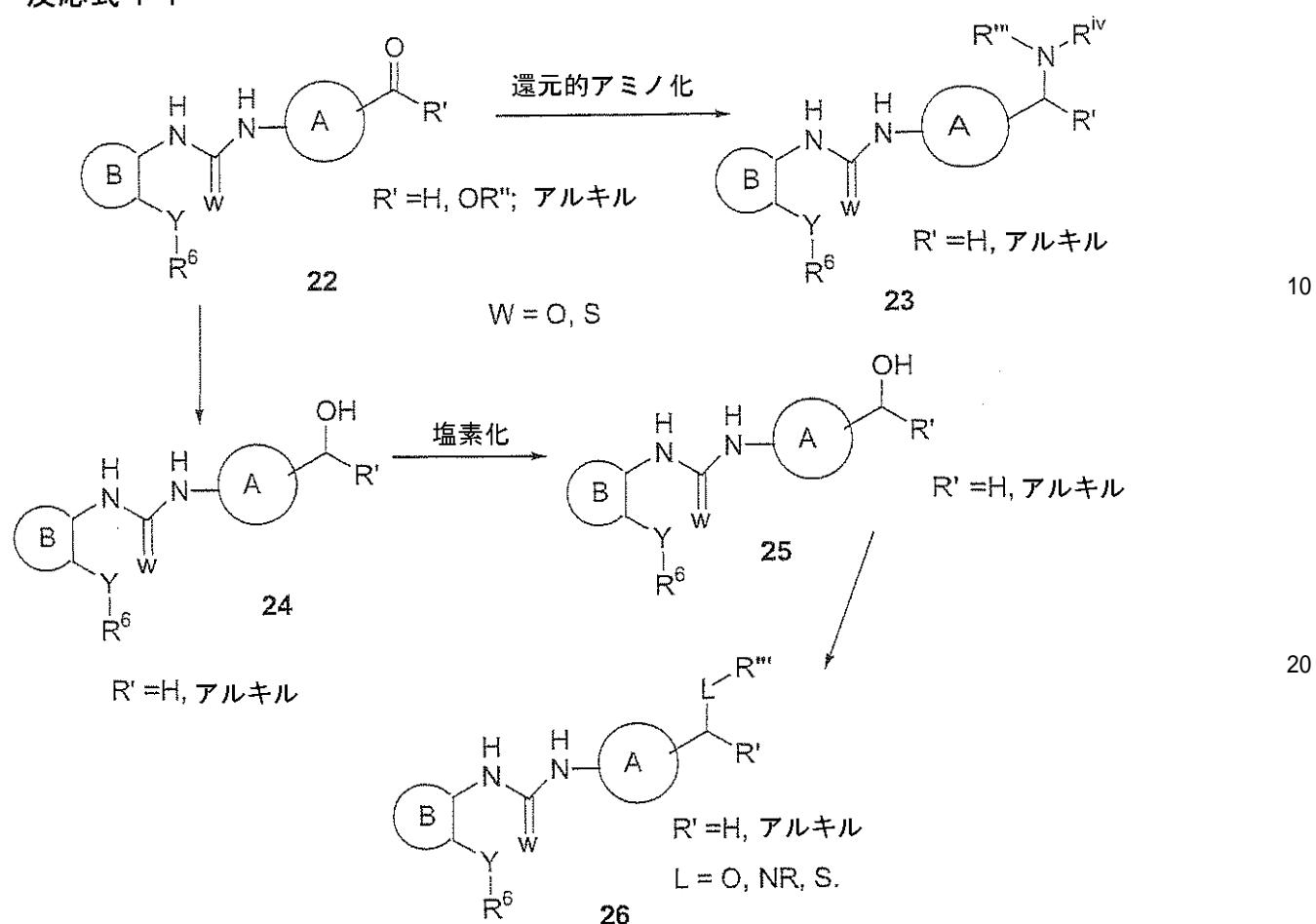
【0148】

本発明の化合物の別製造法において、側鎖の官能性は、反応式14中に示す通りに達成することができる。上記の方法の1つに従って製造する化合物2-2を、典型的な還元的アミノ化方法、または2工程の反応順序（これは、中間体ハロゲン化合物の生成を含む）いずれかによって、化合物2-3に変換される。この化合物を適当な求核体と反応させて、予想する誘導体2-5を得る。

20

## 【化 8 4】

## 反応式 14



## 【0 1 4 9】

生成物は、島津分析用 (Shimadzu Analytical) H P L C システムランニングディスカバリー - V P ソフトウェア (A 法 : Phenominex Luna C18 カラム ( $4.6 \times 50$  mm)、100% A ~ 100% B からの 4 分間の勾配を用いて 4 mL / 分で溶出する (A : 10% メタノール、89.9% 水、0.1% TFA; B : 10% 水、89.9% メタノール、0.1% TFA、UV 220 nm)、B 法 : Phenominex Luna C18 カラム ( $4.6 \times 50$  mm)、100% A ~ 100% B からの 4 分間の勾配を用いて 4 mL / 分で溶出する (A : 10% アセトニトリル、89.9% 水、0.1% TFA; B : 10% 水、89.9% アセトニトリル、0.1% TFA、UV 220 nm)、または C 法 : Zorbax SB C18 カラム ( $4.6 \times 75$  mm)、10% ~ 90% メタノールの勾配を 8 分間とし、続いて 90% メタノールで 3 分間保持することによって、0.2%  $H_3PO_4$  を有するメタノール / 水を用いて 2.5 mL / 分を用いて溶出する (UV 220 nm) を用いて、逆相分析用 H P L C によって分析した。中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相のクロマトグラフィーのいずれかによって実施した。順相クロマトグラフィーは、ISCO CombiFlash<sup>登録商標</sup> システム Sq16 x (プレパックした  $SiO_2$  カートリッジを使用し、ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配を用いて溶出する) を用いて実施した。逆相プレパラティブ H P L C は、島津プレパラティブ H P L C システムランニングディスカバリー - V P ソフトウェア (Shim-Pack VP-ODS カラム ( $50L \times 20$  mm)、20 mL / 分、100% A ~ 100% B (溶媒システムは分析用のものを使用する) の 6 分間の勾配) を用いて実施した。LCMS は、島津 H P L C システムランニングディスカバリー - V P ソフトウェアを、ウォーターズ (Waters) モデルプラットフォーム (Platform) LCマス分光計ランニング MassLynx version 3.5 ソフトウェア (上記の分析用について使用するのと同じカラムおよび条件を使用する) と組み合わせて、得た。

## 【実施例】

## 【0150】

以下の実施例は、本明細書中に開示する方法を用いて、製造し、単離し、そして確認した。以下の実施例は、本発明の一部の範囲を示すものであって、そして本発明の範囲を限定すると意味するものではない。

## 【0151】

## 実施例1

1 - (4 - *tert* - ブチルフェニル) - 3 - (2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

## 1 a . 2 - (3 - イソプロピルフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン :

乾燥 DMF (3 mL) 中のメタ - イソプロピルフェノール (214 mg, 1.57 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (587 mg, 1.8 mmol) を加え、続いて 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (237 mg, 1.5 mmol) を加えた。該混合物を、パーソナルケミストリーマイクロウェーブ (Personal Chemistry microwave) 中、180 で 70 秒間加熱した。該混合物を水 (3 mL) を用いて希釈し、そして酢酸エチル (2 × 4) を用いて抽出した。該有機層を合わせて 5 % LiCl 水溶液 (2 × 1.5 mL)、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 1.5 mL)、および水 (1 × 1.5 mL) を用いて洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥した。該溶媒を真空下で除去して、暗褐色油状物の 1 a (338 mg、87 % 収率) を得た；HPLC 純度：90 %、2.89 分 (B 法)。

## 【0152】

1 b . 2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン :

1 a (338 mg、1.3 mmol) を、1 : 1 メタノール / 酢酸エチル (5 mL) 中に溶解し、そして小さいスパチュラ量の 10 % Pd / C を加えた。該混合物を 40 Psi で 3.5 時間水素添加した。該触媒をセライト (登録商標) のパッドを通してろ過することによって除去した。溶媒の除去により、褐色油状物の 1 b (267 mg、90 % 収率) を得た；HPLC 純度：81 %、2.89 分 (B 法)；[M+H]<sup>+</sup> : 229.52。

## 【0153】

## 実施例1

1 b (33 mg、0.14 mmol) に、乾燥 THF (0.75 mL) 中の *p* - *tert* - ブチルフェニルイソシアネート (12 mg、0.15 mmol) の溶液を加えた。該混合物を 80 で 1 時間攪拌しながら加熱した。溶媒の除去後に、該粗生成物を DMF (0.15 mL) およびメタノール (1.55 mL) 中に溶解し、そしてプレパラティブ HPLC によって精製して、微細の無色結晶の実施例 1 (21 mg、30 % 収率) を得た；HPLC 純度：95 %；4.38 分 (A 法)；[M+H]<sup>+</sup> : 404.67。

## 【0154】

## 実施例2

1 - (2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

2 a . 2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン :

DMF (100 mL) 中の 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (21.1 g, 133 mmol) の溶液を 2 - *tert* - ブチルフェノール (23.5 mL, 153 mmol) および炭酸セシウム (130 g, 398 mmol) を用いて処理した。該混合物を 80 で 30 時間加熱した。該反応液を *r.t* まで冷却し、そして該混合物を攪拌しながら水 (1 L) 中に注いだ。得られた黄色沈降物をろ過し、水洗し、そしてエタノールから再結晶して、ベージュ色結晶の 2 a (32.8 g、90 % 収率) を得た。HPLC 純度：92%，3.66 min (A 法)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.34 (s, 9 H), 6.93 (m, 1 H), 7.22 (m, 3 H), 7.47 (m, 1 H), 8.31 (dd, J=4.82, 1.75 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=7.89, 1.75 Hz, 1 H)。

## 【0155】

2 b . 2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イルアミン :

10

20

30

40

50

2 a (7.2 g, 27 mmol) を、メタノールおよび酢酸エチルの 1 : 1 混合物 (160 mL) 中に溶解した。パラジウム / 木炭 (10%、360 mg, 0.33 mmol) を加え、そして該混合物を水素雰囲気下 (40 Psi) で終夜攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) を用いてろ過しそして濃縮して、白色粉末の 2 b (7.2 g, 100% 収率) を得た; HPLC 純度: 100%, 2.87 分 (A 分);  $[M+H]^+ = 243.3$ 。

## 【0156】

## 実施例 2

無水 THF (30 mL) 中の 2 b (2.42 g, 10 mmol) の溶液に、THF (20 mL) 中の 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (2.21 g, 11 mmol) の溶液を滴下した。該反応混合物を *r.t* で 18 時間攪拌した。該溶媒を留去して、そして該粗生成物を  $CH_2Cl_2$  中に溶解し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (20 g、カートリッジ) によって精製した。溶媒の除去により、白色粉末の実施例 2 (4 g, 90% 収率) を得た。HPLC 純度: 100%, 4.03 min (A 法);  $[M+H]^+ = 446.1$  2;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) ppm 1.41 (s, 9H) 7.09 (d,  $J=9.35$  Hz, 1 H) 7.21 (d,  $J=8.80$  Hz, 2 H) 7.34 (m, 2 H) 7.43 (dd,  $J=8.25$ , 5.50 Hz, 1 H) 7.60 (m, 3 H) 7.81 (d,  $J=5.50$  Hz, 1 H) 9.06 (d,  $J=8.25$  Hz, 1 H)。

## 【0157】

## 実施例 3

1 - (2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロヘキシリルフェニル) ウレア

3 a. 2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ) - 3 - イソシアネートピリジン:  $CH_2Cl_2$  (200 mL) 中の 2 b (7 g, 29 mmol) およびジホスゲン (4.7 g, 24 mmol) の溶液に 0 で、 $CH_2Cl_2$  (50 mL) 中の 1,8 - ビス [ジメチルアミノ] ナフタレン (プロトンスponジ (proton sponge)、12.6 g, 57 mmol) の溶液を滴下した。1 時間攪拌後に、該反応混合物を *r.t* まで昇温させた。該有機相を 0.5 N 塩酸 (3 x)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、および飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて洗浄した。該有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、そして真空下で濃縮して、ベージュ色固体の 3 a (7.8 g, 100%) を得て、このものを更に精製することなく使用した。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.38 (s, 9H) 6.92 (m, 2 H) 7.22 (m, 2 H) 7.40 (dd,  $J=7.83$ , 1.77 Hz, 1 H) 7.48 (dd,  $J=7.83$ , 2.02 Hz, 1 H) 7.95 (dd,  $J=4.93$ , 1.64 Hz, 1 H)。

## 【0158】

## 実施例 3

THF 中の 3 a (100 mg, 0.36 mmol) および 4 - シクロヘキシリアニリン (72 mg, 0.41 mmol) の溶液を、60 で 18 時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、そして該残渣をエタノールを用いてトリチュレートし、そしてろ過して、白色結晶の実施例 3 (120 mg, 72% 収率) を得た。HPLC 純度: 100%, 2.17 min (A 法);  $[M+H]^+ = 444.19$ 。

## 【0159】

## 実施例 4

1 - (4 - *tert* - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ウレア

4 a. 1 - *tert* - ブトキシ - 4 - ニトロベンゼン:

1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (4.2 mL, 40 mmol) を、DMF (90 mL) 中の *tert* - ブトキシカリウム (6.7 g, 59 mmol) の懸濁液に加えた。該溶液は暗褐色に変化し、そして直ぐに温度上昇した。*r.t* で 1 時間後に、該反応混合物を水 (400 mL) 中に注ぎ、そしてジエチルエーテル: ヘプタン (1:1, 3 x 100 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (100 mL) を用いて洗浄し、そして硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒の除去により、橙色油状物の 4 a (7.75 g, 100% 収率) を得た; HPLC 純度 94%、3.38 分 (A 法)。化合物は、更に

10

20

30

40

50

精製することなく使用した。

【0160】

4 b . 4 - t e r t - プトキシベンゼンアミン

2 bにおいて上記する通り、4 a (7.75 g、39 mmol)から製造して、黄色油状物の4 b (6.35 g、99%収率)を得た；HPLC純度：89%純度、1.60分(A法)； $[M+H]^+$  = 166.1。4 bは、更に精製することなく使用した。

【0161】

実施例4：

実施例3について上記する通り、4 bおよび3 aから製造して、白色粉末の実施例4 (58 mg、72%収率)を得た；HPLC純度、100%、4.02分(A法)； $[M+H]^+$  = 434.38。 10

【0162】

実施例5～43

以下の表1中に例示する実施例5～43は、必須のイソシアネートが商業的に入手可能であるかどうかに依存して、上記実施例1～4に上記する通りに製造した。

【0163】

実施例44

2 - (4 - (3 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェニル)酢酸メチル

4 4 a . 2 - (4 - ニトロフェニル)酢酸メチル

メタノール (5 mL) 中の 2 - (4 - ニトロフェニル)酢酸 (1.14 g、6.2 mmol) の溶液に、クロロトリメチルシラン (1.7 mL、13.6 mmol) を加え、そして得られた反応混合物を r t で終夜攪拌した。該溶媒を除去し、そして油状物残渣を SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー (ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用) によって精製して、白色固体の 4 4 a (1.06 g、87%収率)を得た。HPLC 純度 100%、2.38 分(A法)、 $[M+H]^+$  = 196.97。 20

【0164】

4 4 b . 2 - (4 - アミノフェニル)酢酸メチル

4 4 a (124 mg、0.64 mmol)を、メタノールおよび酢酸エチルの 1 : 1 混合物 (2 mL) 中に溶解した。パラジウム / 木炭 (10%、80 mg、0.075 mmol) を加え、そして該混合物を水素雰囲気下 (40 psi) 下で 1 時間攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) を用いてろ過しそして濃縮して、褐色油状物の 4 4 b (104 mg、100%収率)を得た。HPLC 純度 100%、0.80 分(A分)； $[M+H]^+$  = 166.05。 30

【0165】

実施例44：実施例3について上記する通りに、4 4 bおよび3 aから製造して、オフホワイト色固体の実施例44 (22 mg、37%収率)を得た。HPLC 純度 99%、3.69 分(A法)； $[M+H]^+$  = 434.29。

【0166】

実施例45

2 - (4 - (3 - (2 - (2 - t e r t - プチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェニル) - 2 - メチルプロパン酸メチル

4 5 a . 2 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル)プロパン酸

乾燥 THF (4 mL) 中の 4 5 a (645 mg、3.3 mmol) の溶液に、乾燥 THF (12 mL) 中の水素化ナトリウム (400 mg、60%、9.9 mmol) の攪拌懸濁液を滴下した。得られた暗バラ色着色懸濁液に、ヨードメタン (0.5 mL、8.3 mmol) を滴下し、そして該反応液を窒素下、r t で終夜攪拌した。Florisil (300 mg) を該褐色反応混合物に加え、そして該固体をセライト (登録商標) を用いてろ過して、そしてメタノール (200 mL) を用いて洗浄した。該ろ液を濃縮して黄色固体を得て、このものをメタノール (100 mL) 中に再溶解して、そして再びろ過した。該ろ液を 40

濃縮することにより、黄色固体を得て、このものを  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィー（ジクロロメタン中のメタノールの勾配を使用）によって精製して、黄色固体の 45a (100 mg、14% 収率)を得た。HPLC 純度 100%，2.74 min (A 法)。

## 【0167】

45b. 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル

44aについて上記する通りに 45a から製造して、白色固体の 45b (478 mg、88% 収率)を得た。HPLC 純度 100%，3.26 min (A 法)。

## 【0168】

45c. 2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル：

44bについて上記する通りに 45a から製造して、明ピンク色固体の 44c (399 mg、100% 収率)を得た。HPLC 純度 100%，2.13 min (A 法)； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194.16$ 。

## 【0169】

実施例 45：

実施例 3 について上記する通りに 45c および 3a から製造して、白色結晶の実施例 45 (15 mg、56% 収率)を得た。HPLC 純度 100%，4.01 min (A 法)； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462.25$ 。

## 【0170】

実施例 46

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

46a. 2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-ニトロピリジン：

無水 DMF (30 mL) 中の 2-クロロ-5-ニトロピリジン (2.54 g、10 mmol) および 2-tert-ブチルフェノール (1.5 g、10 mmol) の溶液にアルゴン下で、炭酸セシウム (3.9 g、12 mmol) を加えた。得られた混合物を 3 時間還流し、rt まで冷却し、そして  $\text{H}_2\text{O}$  を用いて希釈した。EtOAc を用いて抽出しそして 1M HCl およびブラインを用いて洗浄した後に、該粗生成物を  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィー (120 g；ヘキサン / EtOAc 勾配を用いて 40 分間かけて溶出) によって精製して、褐色油状物の 46a (1.91 g、70% 収率)を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

## 【0171】

46b. 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミン

MeOH : THF (4:1 の 40 mL) 中の 46a (1.9 g、7.0 mmol) の溶液に、10% Pd-C (200 mg) を加えた。得られた混合物を水素圧 (14 psi) を用いて rt で 14 時間水素添加した。該触媒をセライト（登録商標）のベッドを通してろ過することによって除去し、そしてエーテル中の 2N HCl 溶液 (7 mL) を加えた。濃縮することにより、白色固体の 46b の HCl 塩 (1.8 g、93% 収率)を得た。HPLC 純度 94%，3.38 min (A 法)； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.17$ 。

## 【0172】

実施例 46：

無水 THF (1 mL) 中の 3a (28 mg、0.1 mmol)、46b (34 mg、0.12 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.12 mmol) の溶液を rt で 14 時間攪拌した。該反応混合物を総量 2 mL まで MeOH を用いて希釈し、そしてブレバラティブ HPLC によって精製して、無色油状物の実施例 46 の TFA 塩 (42 mg、67% 収率)を得た。HPLC 純度 94%，4.50 min (A 法)； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511.43$ ； $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.38 (d, 18H) 6.88 (m, 3H) 7.06 (dd,  $J=7.70, 4.95$  Hz, 1H) 7.18 (m, 4H) 7.47 (t,  $J=7.42$  Hz, 2H) 7.68 (d,  $J=4.95$  Hz, 1H) 8.03 (dd,  $J=9.35, 2.75$  Hz, 1H) 8.35 (d,  $J=2.20$  Hz, 1H) 8.57 (d,  $J=7.70$  Hz, 1H)。

## 【0173】

実施例 47：

10

30

40

50

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

47a. 5 - ニトロ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン

46aについて上記する通りに2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン(0.82g、5.2mmol)および2 - フルオロメチルフェノール(0.81g、5mmol)から製造して、無色油状物の47a(0.66g、46%収率)を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【0174】

47b. 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミン：

46bについて上記する通りに47a(0.66g、2.3mmol)から製造して、オフホワイト色固体の47b(0.54g、83%収率)を得た。HPLC純度99%，2.86min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 255.21。

【0175】

実施例47：

実施例46について上記する通りに3a(28mg、0.1mmol)および47b(34mg、0.12mmol)から製造して、白色固体の実施例47のTFA塩(29mg、67%収率)を得た。HPLC純度98%，4.31min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 522.29; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.3 (s, 9H) 6.82 (m, 2H) 6.97 (m, 3H) 7.16 (m, 3H) 7.28 (m, 2H) 7.36 (m, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.66 (m, 1H) 7.79 (m, 1H) 8.59 (m, 1H)。

【0176】

実施例48：

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (2 - tert - ブチルフェニル)ピリジン - 3 - イル)ウレア

48a. N - (2 - tert - ブチルフェニル) - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

無水DMF(50mL)中の2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン(2.54g、10mmol)およびN - (2 - tert - ブチルフェニル)ホルムアミド(2.3g、13mmol)の溶液に、アルゴン下で、tert - ブトキシカリウム(1.8g、16mmol)を加えた。得られた混合物を3時間還流し、rtまで冷却し、そしてH<sub>2</sub>Oを用いて希釈した。EtOAcを用いて抽出し、そして1N HClおよびブラインを用いて洗浄した後に、該粗生成物をSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィー(120g、EtOAc/ヘキサン勾配(0~100% EtOAcを30分間)を用いて溶出)によって精製して、オフホワイト色固体の48a(1.13g、42%収率)を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【0177】

48b. N - 2 - (2 - tert - ブチルフェニル)ピリジン - 2,5 - ジアミン

46bについて上記する通りに48a(1.13g、4.1mmol)から製造して、オフホワイト色固体の48bのHCl塩(1.05g、92%収率)を得た。HPLC純度92%，3.17min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 242.16。

【0178】

実施例48：

実施例46について上記する通りに3a(28mg、0.1mmol)および48b(34mg、0.12mmol)から製造して、褐色油状物の実施例48のTFA塩(34mg、54%収率)を得た。HPLC純度98%，4.34min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 510.39; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.39 (d, 18H) 6.86 (m, 1H) 7.05 (m, 1H) 7.15 (m, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.28 (m, 1H) 7.44 (m, 3H) 7.68 (m, 2H) 7.92 (m, 1H) 8.33 (m, 1H) 8.52 (m, 1H)。

【0179】

実施例49：

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (2 - (ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア

49a. N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ホルムアミド

ギ酸(50mL)中の2-トリフルオロメチルアニリン(26g、62mmol)の溶液を1時間還流し、氷上にそそぎ、そしてエーテルで抽出して、白色固体の49a(28.9g、95%収率)を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【0180】

49b. 5-ニトロ-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-アミン

48aについて上記する通りに49a(1.14g、6mmol)および2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.54g、10mmol)から製造して、黄色固体の49b(0.6g、42%収率)を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

10

【0181】

49c. N2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2,5-ジアミン:

46bについて上記する通りに49b(0.6g、4.2mmol)から製造して、粗HCl塩を得た。MeOH/ジエチルエーテルから再結晶することにより、オフホワイト色固体の49cのHCl塩(0.42g、69%収率)を得た。HPLC純度95%, 2.74min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 254.09。

【0182】

実施例49:

実施例46について上記する通りに3aおよび49cから製造して、褐色油状物の実施例49のTFA塩(40mg、63%収率)を得た。HPLC純度94%, 4.10min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 522.31; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.39(s, 9H) 6.84(m, 1H) 7.04(m, 1H) 7.18(m, 4H) 7.48(m, 1H) 7.62(m, 2H) 7.70(m, 1H) 7.80(m, 1H) 7.93(m, 2H) 8.37(m, 1H) 8.55(m, 1H)。

20

【0183】

実施例50:

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア

50a. 5-ニトロ-N-フェニルピリジン-2-アミン

無水DMF(20mL)中の2-クロロ-5-ニトロピリジン(2.54g、10mmol)、アニリン(1.0g、11mmol)およびトリエチルアミン(1.1g、11mmol)の溶液をアルゴン下で、14時間還流した。該DMFを真空中で除去した。次いで、該残渣をEtOAc中に溶かし、そして1N HClおよびブラインを用いて洗浄した。次いで、該粗生成物をSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィー(120g、EtOAc/ヘキサン(0~70% EtOAcを25分間)を用いて溶出)によって精製して、黄色固体の50a(1.8g、42%収率)を得た。

30

【0184】

50b. N2-フェニルピリジン-2,5-ジアミン

49cについて上記する通りに50a(1.5g、7mmol)から製造して、褐色固体の50b(1.27g、80%収率)を得た。HPLC純度93%, 2.10min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 186.23。

40

【0185】

実施例50:

実施例46について上記する通りに3a(28mg、0.1mmol)および50b(34mg、0.12mmol)から製造して、褐色油状物の実施例50のTFA塩(26mg、46%収率)を得た。HPLC純度94%, 3.93min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 454.17; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.34(s, 9H) 6.68(m, 1H) 6.92(m, 1H) 6.99(m, 1H) 7.06(m, 2H) 7.12(m, 2H) 7.25(m, 2H) 7.36(m, 3H) 7.73(m, 1H) 7.96(m, 2H) 8.17(m, 1H) 8.47(m, 1H) 9.48(m, 1H) 10.21(m, 1H)。

【0186】

実施例51:

50

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

実施例 3 について上記する通りに 3 a (28 mg、0.1 mmol) および 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - アミン (21 mg、1.5 mmol) から製造した。該粗生成物をプレパラティブ HPLC によって精製することにより、白色固体の実施例 5 1 (9.5 mg、24% 収率)を得た。HPLC 純度 98%，4.23 min (A 法);  $[M+H]^+ = 409.18$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.29 (s, 9H) 1.37 (s, 9H) 6.01 (m, 8 H) 6.82 (m, 14 H) 6.92 (m, 15 H) 7.23 (m, 2 H) 7.48 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.65 (m, 1 H) 9.52 (m, 1 H)。

【0187】

実施例 5 2 :

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ウレア

実施例 3 について上記する通りに 3 a (28 mg、0.1 mmol) および 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - アミン (24 mg、1.5 mmol) から製造した。該粗生成物をプレパラティブ HPLC によって精製することにより、発泡体の実施例 5 2 (18 mg、41% 収率)を得た。HPLC 純度 97%，3.97 min (A 法);  $[M+H]^+ = 431.14$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.29 (s, 9H) 6.81 (m, 1 H) 7.01 (m, 1 H) 7.15 (m, 2 H) 7.41 (m, 1 H) 7.62 (m, 1 H) 7.77 (m, 2 H) 8.29 (m, 1 H) 8.39 (m, 1 H) 8.52 (m, 1 H) 8.60 (m, 1 H)。

【0188】

実施例 5 3

1 - (3 - (3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル  
5 3 a . 1 - (3 - アミノフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

5 - メチル - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルを、米国特許第6,020,357号中の実施例 1 6 9 (頁 6 4) 中に記載する通りに製造した。メタノール (5 mL) 中の 5 - メチル - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (275 mg、1.0 mmol) 中の溶液に、塩化スズ(II)二水和物 (900 mg、4.0 mmol) を加え、そして得られた反応混合物を 3 時間還流した。該反応液を周囲温度まで冷却し、そして飽和炭酸水素ナトリウム (5 mL) を加えた。該懸濁液を 1 時間攪拌し、ブフナーろうと上で 2 番ろ紙を通してろ過し、そして該ろ液を酢酸エチル (15 mL) を用いて 2 回抽出した。該酢酸エチル抽出物を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過そして留去して、明黄褐色グラス状固体の 5 3 a (209 mg、85% 収率)を得た。HPLC 純度 93%，1.99 min (C 法);  $[M+H]^+ = 246.17$ 。

【0189】

実施例 6 3 : 実施例 3 について上記する通りに 3 a および 5 3 a から製造した。生成物を、プレパラティブ HPLC によって精製して、ベージュ色固体の実施例 5 3 (36 mg、71% 収率)を得た。HPLC 純度 99% (B 法), 8.48 min (C 法);  $[M+H]^+ = 514.34$ 。

【0190】

実施例 5 4

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - (2' - N,N - ジメチルアミノメチルフェニル))ウレア

5 4 a . 4 - (2' - N,N - ジメチルアミノメチルフェニル) - 2 - フルオロアニリン

THF (80 mL) 中の 2 - ホルミルフェニルボロン酸 (5 g、33 mmol) の溶液に、4 - プロモ - 2 - フルオロアニリン (4.2 g、22 mmol) および炭酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ム ( 2 M 、 80 mL ) を加え、次いで窒素を 10 分間バブルした。 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( 1 . 54 g 、 1 . 33 mmol ) を加えた後に、得られた混合物を窒素下で 4 時間還流した。該 THF 層を分離し、そしてシリカゲルのパッドを通してろ過した。該パッドを THF を用いて洗浄して、THF 中の 4 - ( 2 ' - ホルミルフェニル ) - 2 - フルオロアニリン溶液 ( 80 mL ) を得た。該ろ液 ( 総計 80 mL からの 15 mL ) に、Me<sub>2</sub>NH · HCl ( 0 . 68 g 、 8 . 3 mmol ) を加え、そして得られた混合物を 2 時間還流した。該混合物を rt まで冷却し、そして MeOH ( 5 mL ) を加え、続いて NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 32 g 、 8 . 3 mmol ) を加えた。50 で 1 時間攪拌後に、該混合物を rt まで冷却し、そして 1N HCl を用いて pH 1 までクエンチした。該水層を分離し、50% NaOH を用いて pH 12 まで中和し、そして EtOAc を用いて抽出した。該 EtOAc 層を MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、濃縮し、そして SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー ( EtOAc を用いて溶出 ) によって精製して、54a ( 0 . 89 g 、 88% 収率 ) を得た。 [M+H]<sup>+</sup> = 245.2; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.49 ( dd, J = 8.8 Hz, 1H ), 7.31-7.21 ( m, 3H ), 7.14 ( dd, J = 12.1 Hz, 1H ), 6.97 ( dd, J = 8.1 Hz, 1H ), 6.80 ( t, J = 8.8 Hz, 1H ), 3.76 ( bs, 2H ), 3.34 ( s, 2H ), 2.17 ( s, 6H ); <sup>19</sup>F NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) -136.19。試料を最少量のメタノール中に溶解し、そしてジエチルエーテル中の 1 . 0 M HCl ( 2 . 2 当量 ) を加え、続いて該溶媒を減圧下で除去することによって、この物質をビス - HCl 塩に変換した。

10

20

30

40

50

## 【 0191 】

## 実施例 54

実施例 53 について上記する通りに、トリエチルアミン ( 4 当量 ) を加えて、3a および 54a から製造して、無色固体の実施例 54 ( 16 mg 、 26% 収率 ) を得た。 HPLC 純度 99% , 7.32 min ( C 法 ); [M+H]<sup>+</sup> = 513.28。

## 【 0192 】

## 実施例 55

1 - ( 2 - ( 2 - t e r t - プチルフェノキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル ) ウレア

55a . 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル ) モルホリン

THF ( 100 mL ) 中の 2,4 - ジフルオロニトロベンゼン ( 10 . 0 mL 、 91 mmol ) およびモルホリン ( 17 . 4 mL 、 200 mmol ) の溶液を、 RT で窒素下、 2 時間攪拌した。該溶媒を除去し、そして該残渣を EtOAc および水の間で分配した。該有機相をブラインを用いて洗浄し、MgSO<sub>4</sub> を乾燥し、そして濃縮した。得られた固体を SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー ( 20% ~ 50% EtOAc / ヘキサンを使用 ) によって精製して、4 - フルオロ - 2 - モルホリノニトロベンゼン ( 18 . 1 g ) および 55a ( 1 . 81 g 、 8% 収率 ) を得た ; [M+H]<sup>+</sup> = 227.10。

## 【 0193 】

55b . 2 - フルオロ - 4 - モルホリノベンゼンアミン

MeOH ( 100 mL ) 中の 55a ( 1 . 8 g , 8 mmol ) の溶液に、 10% Pd / C ( 94 mg ) を得た。該混合物を水素雰囲気 ( 45 psi ) 下に 2 . 5 時間置いた。該混合物を、 MeOH ですすぎながらセライト ( 登録商標 ) 通してろ過し、そして濃縮して固体の 55b ( 1 . 51 g 、 97% 収率 ) を得た。 [M+H]<sup>+</sup> = 197.10。

## 【 0194 】

## 実施例 55 :

実施例 53 について上記する通りに 3a および 55b から製造して、黄褐色固体の実施例 55 ( 34 mg 、 58% 収率 ) を得た。 HPLC 純度 98% , 8.04 min ( C 法 ); [M+H]<sup>+</sup> = 465.33。

## 【 0195 】

## 実施例 56

1 - ( 4 - t e r t - プトキシフェニル ) - 3 - ( 2 - ( 2 - t e r t - プチルフェノキシ ) - 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) ウレア

56a. 2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イルアミン  
 DMF (10 mL) 中の N-クロロスクシンイミド (556 mg, 4.2 mmol) の溶液を、DMF (15 mL) 中の 2b (960 mg, 4.0 mmol) の溶液に rt で加えた。該反応液を 40 度で 30 分間加熱した。該反応混合物を rt まで冷却し、そして飽和チオ硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) 溶液 (100 mL) を用いてクエンチした。該混合物を酢酸エチル ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ) で抽出し、そして該有機相をチオ硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。該溶媒を減圧下で除去し、そして暗赤色油状物を  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィー (0~40% ヘキサン / 酢酸エチルの連続勾配) によって精製して、オフホワイト色固体の 56a (746 mg, 68% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.52 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.11$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.41 (d, 1H,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 7.20 (t, 1H,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 7.11 (t, 1H,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 7.01 (d, 1H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 6.93 (d, 1H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 6.85 (d, 1H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 3.91 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)。

## 【0196】

56b. 1-tert-ブトキシ-4-イソシアネートベンゼン

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 mL) 中の 56a (3.16 g, 19.1 mmol) およびクロロギ酸トリクロロメチル (1.8 mL, 15.3 mmol) の溶液に 0 度で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 mL) 中の 1,8-ビス[ジメチルアミノ]ナフタレン (プロトンスポンジ、8.20 g, 38.2 mmol) を滴下ろうと加えた。添加が完結後に、黄色溶液を 0 度で 1 時間攪拌した。該反応混合物を 0.5 N HCl ( $2 \times 100 \text{ mL}$ )、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (100 mL) で洗浄し、そして該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により、液体の生成物および固体の残留プロトンスポンジの琥珀色混合物を得た。該固体をろ過 (乾燥ジエチルエーテルを使用) によって除去して、ろ過を完結させた。濃縮により、琥珀色油状物の 56b (3.0 g, 82% 収率) を得た; HPLC 純度 > 95%。

## 【0197】

## 実施例 56

1 ドラムバイアル内の THF (0.2 mL) 中の 56a (25 mg, 0.091 mmol) および 56b (26 mg, 0.14 mmol) を、80 度で 2 時間加熱した。該溶媒を減圧下で除去し、そして該残留油状物を  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィー (12 g; ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって精製して、白色固体の実施例 56 (33 mg, 78% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 4.25 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.3$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.31 (s, 9H) 1.38 (s, 9H) 6.87 (dd,  $J=7.97, 1.65 \text{ Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=8.20 \text{ Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.25 \text{ Hz}$ , 1H) 7.19 (m, 2H) 7.34 (d,  $J=9.10 \text{ Hz}$ , 2H) 7.47 (dd,  $J=8.25, 1.65 \text{ Hz}$ , 1H) 8.53 (d,  $J=9.10 \text{ Hz}$ , 1H);  $^3\text{C}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ppm) 153.69, 152.56, 152.39, 150.74, 141.53, 139.71, 134.58, 129.91, 127.20, 126.95, 124.91, 124.53, 123.94, 123.15, 120.02, 118.18, 78.32, 34.30, 29.97, 27.89。

## 【0198】

## 実施例 57

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミン-6-シアノピリジン-3-イル)ウレア

57a. 6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミン

DMF (20 mL) 中の N-ブロモスクシンイミド (2.32 g, 13.0 mmol) の溶液を、DMF (25 mL) 中の 2b (2.76 g, 11.4 mmol) の溶液に -20 度で加えた。該反応液は素早く暗赤色に変化した。5 分後の HPLC 分析は、該反応が完結したことを示した。該反応液を、新たに調製したチオ硫酸ナトリウム溶液 (40 mL、10% 水溶液) でクエンチした。該不均一な混合物を rt まで昇温させ、水 (60 mL) を用いて希釀した。該固体をろ過し、水洗し、そして減圧下で終夜乾燥して、褐色固体の 57a (3.82 g, 96% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.60 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.14$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.40 (s, 9H), 3.91 (s, 2H), 6.50

93 (m, 2 H), 7.00 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=7.73 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=7.73 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.07 Hz, 1 H)。

【0199】

57b. 6-シアノ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミンジオキサン(16 mL)中の57a(1.0 g, 3.1 mmol)、シアノ化銅(1.12 g, 1.25 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.4 mg, 0.12 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロンセン(2.76 mg, 0.5 mmol)およびテトラブチルアンモニウムクロリド(4.86 mg, 3.1 mmol)の混合物を、105°Cで4.5時間加熱した。該混合物をrtまで冷却し、エーテル(50 mL)を用いて希釈し、セライト<sup>(登録商標)</sup>を用いてろ過し、そして濃縮して黄色発泡体(1.35 g)を得た。該発泡体を、ヘプタン中の30%酢酸エチルから再結晶して、褐色粉末の57b(754 mg, 91%収率)を得た。HPLC純度98%, 3.4 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 268.13; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.36 (s, 9 H), 4.53 (s, 2 H), 6.96 (dd, J=7.97, 4.12 Hz, 2 H), 7.17 (t, J=7.42 Hz, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.44 (d, J=7.70 Hz, 1 H)。

10

【0200】

実施例57:

実施例56について上記する通りに57bおよび56bから製造して、白色固体の実施例57(1.8 mg, 36%収率)を得た。HPLC純度100%, 4.11 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 459.38; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.31 (s, 9 H) 1.38 (s, 9 H) 6.92 (dd, J=7.97, 1.37 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.24 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 8.76 (d, J=8.25 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 154.56, 154.43, 153.50, 152.47, 143.19, 135.75, 131.10, 128.87, 128.59, 126.83, 126.65, 126.47, 126.00, 125.07, 122.04, 121.41, 118.44, 79.78, 35.76, 31.45, 29.30。

20

【0201】

実施例58

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)ウレア

58a. 2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン

30

2aについて上記する通りに2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン(5.2 g, 28 mmol)および2-tert-ブチルフェノール(4.9 mL, 32 mmol)から製造して、褐色結晶の58a(6.7 g, 80%収率)を得た。HPLC純度96%, 3.85 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 303.2。

【0202】

58b. 2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イルアミン

酢酸エチルおよびメタノールの1:1混合物(6 mL)中の58a(580 mg, 1.9 mmol)の溶液に、パラジウム/木炭(10重量%、300 mg, 0.28 mmol)を加えた。該混合物を水素雰囲気下(40 psi)で攪拌した。30分後に、該溶液をセライト<sup>(登録商標)</sup>を用いてろ過し、そして得られた溶液を濃縮して、暗油状物の58b(500 mg, 96%収率)を得た。該化合物をいすれの更に精製することなく、次の工程に使用した; [M+H]<sup>+</sup> = 273.21. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.43 (m, 9 H), 3.58 (m, 3 H), 6.33 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.17 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.25 Hz, 1 H)。

40

【0203】

実施例58

実施例56について上記する通りに、58bおよび4-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造して、白色固体の実施例58(50 mg, 65%収率)を得た。

HPLC純度88%, 4.27 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 476.20; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) pp

50

m 1.30 (s, 9 H) 3.54 (s, 3 H) 6.43 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.84 (m, 2 H) 7.12 (m, 4 H) 7.30 (d, J=8.74 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=8.74 Hz, 1 H)。

## 【0204】

## 実施例 5 9

1 - (2 - (2 - tert - プチルフェノキシ) - 6 - (メチルチオ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - プチルフェニル)ウレア

5 9 a. 6 - (2 - tert - プチルフェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - オール

ヨウ化ナトリウム (10.6 g, 71 mmol) を、光から防止するためにアルミ箔で覆った容器内のアセトニトリル (80 mL) 中の 5 8 a (4.26 g, 14 mmol) の緑色溶液に加え、続いてクロロトリメチルシラン (8.9 mL, 71 mmol) および水 (0.4 mL, 21 mmol) を加えた。該黄色 - 橙色混合物を、暗中で終夜還流した。HPLC 分析は、ある量の出発ピリジンがなお存在するが、分解もまた生じていると考えられることを示した。該反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (30 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮して黄色油状物を得た。該油状物を SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー (120 g; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) を用いてロードし、そしてヘキサン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって精製して、黄色ろう状固体の 5 9 a (2.34 g, 58% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.66 min (A 法); [M+H]<sup>+</sup> = 289.17; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.42 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.33 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 1.37 (s, 9H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 163.87, 155.70, 150.61, 142.05, 139.87, 127.86, 126.83, 125.98, 122.98, 104.62, 34.68, 30.17。

## 【0205】

5 9 b. 2 - (2 - tert - プチルフェノキシ) - 6 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

2,4,6 - トリメチルピリジン (1.6 mL) を、オキシ塩化リン (3.2 mL) 中の 5 9 a (2.32 g, 80 mmol) 中に 0 度滴下した。該反応混合物を 130 度で 20 時間加熱した。該反応液を ~70% の変換 (HPLC によって測定) で停止させた。該暗褐色溶液を搅拌しながら水 (40 mL) 中にそそぎ、そして 15 分間搅拌した。該褐色沈降物をろ過し、風乾し、そして SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー (120 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) を用いてロードし、そしてヘキサン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって精製して、琥珀色油状物の 5 9 b (1.91 g, 77% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.95 min (A 法); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.36 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 1.36 (s, 9H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 155.30, 153.23, 150.87, 141.45, 137.72, 133.22, 127.59, 126.91, 125.79, 123.04, 118.39, 34.60, 30.25。

## 【0206】

5 9 c. 2 - (2 - tert - プチルフェノキシ) - 6 - メチルスルファニル - 3 - ニトロピリジン:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) 中の 5 9 b (146 mg, 0.48 mmol) を、チオメトキシナトリウム (27 mg, 0.38 mmol) を用いて処理し、そして r t で 72 時間搅拌した。HPLC は、 ~40% の 5 9 b が残っていることを示した。更なる 0.5 当量のチオメトキシナトリウム (18 mg, 0.24 mmol) を加えた。r t で更に 4 時間後に、更なる 0.5 当量のチオメトキシナトリウム (18 mg, 0.24 mmol) を加え、そして該反応液を r t で終夜搅拌した。該反応混合物を SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー (12 g, ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって直接に精製して、褐色油状物の 5 9 c (110 mg, 72% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 4.15 min (A 法); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.26 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 10.0 Hz, J = 1.7 Hz), 7.18 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 1.7 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 2.09 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)

, 165.69, 155.72, 151.15, 141.71, 135.18, 129.53, 127.25, 126.34, 125.35, 124.01, 115.28, 34.62, 30.33, 13.12。

## 【0207】

59d. 2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(メチルチオ)ピリジン-3-アミン

58bについて上記する通りに59c(110mg、0.346mmol)から製造して、赤色固体の59d(92mg、92%収率)を得た。HPLC純度100%，3.49min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 289.2; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.77 (br, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 152.71, 151.43, 143.61, 141.02, 127.94, 126.85, 126.36, 123.89, 123.81, 123.02, 116.80, 34.62, 30.45, 13.77。 10

## 【0208】

実施例59

実施例56について上記する通りに、59dおよび4-tert-ブチルフェニルイソシアネートから製造して、明褐色固体の実施例59(56mg、95%収率)を得た；HPLC純度96%，4.55min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 464.37。 20

## 【0209】

実施例60

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア  
60a. 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-N-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

メチルアミン(280μL、0.56mmol)を、0の1,4-ジオキサン(1mL)中の59b(157mg、0.51mmol)の溶液中に1時間かけて加え、そして得られた反応混合物をrtで攪拌した。72時間後に、出発クロリドの40%がHPLCによれば残っていた。更なる1.1当量のメチルアミンを、-10で30分間かけて加えた。該反応液をrtまで昇温させ、30分間攪拌し、次いで水(1mL)を用いて希釈し、そして酢酸エチル(3×1mL)を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン(1mL)を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮して黄色油状物を得た。該油状物をSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィー(12g；ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用)によって精製して、黄色油状物の60a(94mg、61%収率)を得た。HPLC純度100%，3.76min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 302.24。 30

## 【0210】

60b. 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-N<sub>2</sub>-メチルピリジン-2,5-ジアミン

58bについて上記する通りに60aから製造して、桃色固体の60b(85mg、89%収率)を得た。HPLC純度89%，2.71min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 272.2; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.42 (s, 9H) 2.71 (s, 3H) 6.01 (d, J=8.25 Hz, 1H) 6.91 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.06 (m, 2H) 7.14 (t, J=7.15 Hz, 1H) 7.39 (d, J=7.70 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 153.34, 152.02, 150.34, 140.56, 127.67, 126.93, 126.52, 123.39, 121.89, 99.47, 34.68, 30.37, 29.84。 40

## 【0211】

実施例60

実施例56について上記する通りに(溶媒の除去後に、残渣を温メタノール(0.5mL)中に溶解し、そして冷蔵庫中、4で終夜冷却することを除く)、60bおよび4-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。オフホワイト色固体の実施例60(14mg、27%収率)を、ろ過によって単離した。HPLC純度94%，3.99min(A法); [M+H]<sup>+</sup> = 475.32; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.33 (s, 9H) 3.33 (s, 3H) 6.09 (d, J=8.80 Hz, 1H) 6.22 (m, J=4.95 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=8.25, 1.10 50

Hz, 1 H) 7.06 (td, J=7.42, 1.65 Hz, 1 H) 7.18 (td, J=7.42, 1.65 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.35 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H)。

## 【0212】

## 実施例 6 1

1 - (4 - tert - プトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - プチルフェノキシ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)ウレア

## 6 1 a. 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン

五塩化リン (2.4 g, 11 mmol) を、スクリューキャップバイアル内のオキシ塩化リン (5 mL) 中の 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2.2 g, 1.4 mmol) の熱い (45 ~ 60 ) 溶液に加えた。該バイアルをキャップし、そして該混合物を 125 で終夜加熱した。該反応液を rt まで冷却し、そして該揮発物を減圧下で除去した。該ペーストを氷 (~ 4 g) およびクロロホルム (6 mL) を用いてクエンチした。該黒色沈殿物をろ過し、そして該混合物をクロロホルム (5 × 6 mL) を用いて抽出し、そして該クロロホルム抽出物を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、シリカゲル (10 g) (クロロホルム、および酢酸エチル / クロロホルム (5 %) を使用) を通してろ過し、そして濃縮して橙色固体の 6 1 a (1.8 g, 72 % 収率) を得た。HPLC 純度 93%, 2.21 min (A 法). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 2.47 (s, 3 H) 8.05 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=1.65 Hz, 1 H)、および <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 17.49, 13.82, 134.39, 140.49, 144.17, 152.71。該油状物は直ちに使用した。

## 【0213】

## 6 1 b. 2 - (2 - tert - プチルフェノキシ) - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン

6 1 a (500 mg, 2.9 mmol)、炭酸カリウム (940 mg, 6.8 mmol) および 2 - tert - プチルフェノール (700 μL, 4.6 mmol) の混合物を、ジオキサン (5 mL) 中、105 で 3 日間攪拌した。該混合物を rt まで冷却し、水 (10 mL) を加え、そして該混合物をヘプタン (5 mL) および酢酸エチル (2 × 5 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて水 (5 mL) およびブライン (5 mL) を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、シリカゲル (10 g、ヘプタン中の 20 % 酢酸エチルを用いて溶出) を通してろ過し、そして濃縮して黄色油状物 (1.08 g) を得た。該油状物を SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー (40 g、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用) によって精製して、黄色油状物の 6 1 b (565 mg, 68 % 収率) を得た。HPLC 純度 96%, 3.85 min (A 法); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.38 (s, 9 H) 2.38 (s, 3 H) 6.92 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.47 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=9.90, 1.65 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 154.12, 151.94, 151.45, 141.61, 135.56, 134.37, 128.14, 127.55, 126.83, 125.39, 123.12, 34.62, 30.19, 17.15。

## 【0214】

## 6 1 c. 2 - (2 - tert - プチルフェノキシ) - 5 - メチルピリジン - 3 - アミン

5 8 b について上記する通りに 6 1 b (199 mg, 0.695 mmol) から製造して、白色固体の 6 1 c (169 mg、95 % 収率) を得た; HPLC 純度 100 % 純度, 3.04 min (A 法); [M+H]<sup>+</sup> = 257.18. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.86 (br, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 153.21, 150.08, 140.76, 135.88, 131.60, 128.71, 127.23, 126.87, 123.89, 123.19, 121.85, 34.68, 30.39, 17.63。

## 【0215】

## 実施例 6 1 :

実施例 5 6 について上記する通りに 6 1 c から製造して、無色固体の実施例 6 1 (2.8 mg、81 % 収率) を得た; HPLC 純度 99 %, 4.24 min (A 法); [M+H]<sup>+</sup> = 460.28; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.40 (s, 9 H) 2.29 (s, 3 H) 6.82 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.20 (m, 3 H) 7.47 (dd, J=7.97, 1.92 Hz, 1 H) 7.51 (d,

10

20

30

40

50

J=1.65 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 8.45 (d, J=1.65 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 155.14, 154.86, 153.26, 145.84, 143.23, 140.32, 139.94, 130.49, 130.35, 128.87, 128.65, 126.41, 126.16, 124.41, 123.15, 121.47, 35.98, 31.51, 18.18.

### 【0216】

#### 実施例 6 2

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

#### 6 2 a. 2,5 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン

6 1 a について上記する通りに 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (2.5 g, 1.4 mmol) から製造して、黄色固体の 6 2 a (1.83 g, 66% 収率) を得た。HPLC 純度 94%, 2.41 min (A 法);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 8.25 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.20 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm), 133.82, 138.19, 141.45, 146.02, 151.23.

### 【0217】

#### 6 2 b. 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

6 1 b について上記する通りに 6 2 a (500 mg, 2.6 mmol) から製造して、黄色油状物の 6 2 b (748 mg, 94% 収率) を得た。HPLC 純度 87%, 4.06 min (A 法);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.37 (s, 9 H) 6.92 (m, 1 H) 7.23 (m, 2 H) 7.49 (m, 1 H) 8.30 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=2.20 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm), 154.43, 151.01, 150.52, 141.67, 134.95, 134.35, 127.74, 126.97, 125.92, 124.94, 123.14, 34.62, 30.23.

### 【0218】

#### 6 2 c. 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - クロロピリジン - 3 - アミン:

亜鉛末 (2.4 g, 36.7 mmol) を、メタノール (15 mL) 中の 6 2 b (557 mg, 1.8 mmol) および塩化アンモニウム (490 mg, 9.2 mmol) の混合物に加えた。該混合物はわずかに温まり、そして亜鉛粒子の間に白色固体が形成した。該混合物を 5 時間攪拌し、次いでセライト<sup>(登録商標)</sup> を通してろ過し、このものをメタノールで洗浄してろ過を完結させた。該溶媒を除去して灰色固体 (489 mg) を得て、このものを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中に懸濁し、そして 0.45  $\mu\text{m}$  グラスファイバーフィルターを通してろ過して残留 Zn を除去した。該溶媒の除去後に、ベージュ色固体の 6 2 c (451 mg, 90% 収率) を得た。HPLC 純度 99%, 3.69 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.20$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.39 (s, 9 H) 4.05 (s, 2 H) 6.92 (d, J=7.97, 1.37 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.14 (td, J=7.56, 1.37 Hz, 1 H) 7.21 (td, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.20 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 152.38, 150.32, 141.10, 133.60, 132.71, 127.37, 126.93, 125.94, 124.64, 122.64, 121.08, 34.64, 30.43.

### 【0219】

#### 実施例 6 2 :

実施例 5 6 について上記する通りに 6 2 c から製造して、実施例 6 2 (20 mg, 53% 収率) を得た。HPLC 純度 98%, 4.53 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.2$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.20 (s, 9 H) 6.68 (d, J=7.51 Hz, 1 H) 7.01 (m, 4 H) 7.30 (d, J=7.51 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H)。

### 【0220】

#### 実施例 6 3

#### 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブチルフェニル)ウレア

#### 6 3 a. 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

6 1 a について上記する通りに 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロピリジン (3.13 g, 1.4 mmol) から製造して、暗色固体の 6 3 a (2.22 g, 65% 収率) 50

を得た。HPLC 純度 91%, 2.54 min (A 法);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 8.38 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H) 8.70 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 118.8, 136.51, 138.21, 142.11, 153.46。

## 【0221】

63b. 5 - ブロモ - 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン:

61b について上記する通りに 63a (1.0 g, 4.2 mmol) から製造して、黄色油状物の 63b (1.42 g, 96% 収率) を得た。HPLC 純度 80%, 4.1 min (A 法);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 1.36 (s, 9 H) 6.92 (dd,  $J=7.42, 1.92$  Hz, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.49 (dd,  $J=6.87, 2.47$  Hz, 1 H) 8.38 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H) 8.50 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 154.85, 152.75, 150.95, 141.6 10 7, 137.58, 127.74, 126.97, 125.94, 123.12, 120.54, 111.90, 34.64, 30.23。

## 【0222】

63c. 5 - ブロモ - 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

62c について上記する通りに 63b (902 mg, 2.6 mmol) から製造して、ベージュ色固体の 63c (737 mg, 89% 収率) を得た; HPLC 純度 91%, 3.75 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.17$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.38 (s, 9 H) 4.03 (s, 2 H) 6.91 (d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.43 (dd,  $J=7.70, 1.6$  5 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 152.28, 150.73, 141.08, 135.94, 134.63, 133.11, 127.41, 126.95, 124.68, 123.75, 122.64, 34.66, 30.43。

## 【0223】

63d. 5 - アミノ - 6 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ニコチノニトリル

ジオキサン (11 mL) 中の 63c (676 mg, 2.1 mmol)、シアノ化銅 (I) (755 mg, 8.4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (77 mg, 0.08 mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (187 mg, 0.34 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (330 mg, 2.1 mmol) の混合物を、105 で終夜加熱した。該混合物を rt まで冷却し、エーテル (50 mL) を用いて希釈し、セライト<sup>(登録商標)</sup> およびシリカ (3 g) を通してろ過し、そして濃縮して褐色固体 (883 mg) を得た。該固体を  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィー (40 g) によって精製して、黄色固体の 63d (472 mg, 84%) を得た。HPLC 純度 95%, 3.37 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268.15$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.35 (s, 9 H) 4.26 (s, 2 H) 6.95 (d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.20 (t,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 7.25 (t,  $J=7.42$  Hz, 1 H) 7.47 (d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 154.22, 151.27, 141.40, 139.75, 131.98, 127.57, 127.03, 125.53, 123.53, 121.69, 117.38, 104.08, 34.60, 30.47。

## 【0224】

実施例 6 3

実施例 5 6 について上記する通りに 63d および 4 - tert - ブチルフェニルイソシアネートから製造して、実施例 6 3 (3 mg, 11% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 4.43 min (A 法);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.3$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.12 (s, 9 H) 1.17 (s, 9 H) 6.74 (d,  $J=6.83$  Hz, 1 H) 7.05 (m, 2 H) 7.18 (m, 4 H) 7.32 (d,  $J=7.51$  Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H)。

## 【0225】

実施例 6 4 ~ 7 5

以下の表 3 中に例示する実施例 6 4 ~ 7 5 は、実施例 5 6 ~ 6 3 と同じ様式で製造した。

## 【0226】

実施例 7 6

1 - (2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

76a. 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ) - 3 - 50

## ニトロピリジン

2 a について上記する通りに、2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (4.9 g, 31 mmol) および 2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - オール (5.3 mL, 46 mmol) から製造して、褐色結晶の 76 a (6.5 g, 73% 収率) を得た。HPLC 純度 96%, 3.13 min (A 法);  $[M+H]^+ = 287.16$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.38 (dd, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 8.31 (dd, 1H,  $J = 5.0\text{ Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.12 (dd, 1H,  $J = 10.0\text{ Hz}$ ,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 10.0\text{ Hz}$ ), 6.86 (t, 1H,  $J = 10.0\text{ Hz}$ ), 3.05 (s, 2H), 1.39 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm), 155.42, 151.76, 150.16, 136.03, 135.40, 134.04, 129.76, 122.60, 121.06, 120.37, 118.07, 88.40, 43.07, 27.98.

10

## 【0227】

76 b. 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3 - アミン

58 b について上記する通りに、76 a (3.27 g, 11.4 mmol) から製造して、オフホワイト色固体の 76 b (2.78 g, 97% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 2.29 min (A 法);  $[M+H]^+ = 257.17$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.53 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.97 (d, 2H,  $J = 10.0\text{ Hz}$ ), 6.95 (d, 1H,  $J = 5.0\text{ Hz}$ ), 6.80 (m, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.44 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm), 151.60, 150.18, 137.70, 135.60, 131.52, 129.47, 121.77, 121.30, 120.96, 120.27, 119.02, 87.80, 43.19, 28.08.

20

## 【0228】

## 実施例 76 :

実施例 56 について上記する通りに 76 b から製造して、白色固体の実施例 76 (5.2 mg, 89% 収率) を得た。HPLC 純度 96%, 3.94 min (A 法);  $[M+H]^+ = 460.24$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.38 (s, 6H) 3.07 (s, 2H) 6.85 (t,  $J=7.70\text{ Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=7.70\text{ Hz}$ , 1H) 7.03 (m, 2H) 7.18 (d,  $J=8.80\text{ Hz}$ , 2H) 7.53 (d,  $J=8.80\text{ Hz}$ , 2H) 7.62 (dd,  $J=4.95$ , 1.65 Hz, 1H) 8.56 (dd,  $J=7.70$ , 1.65 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 154.51, 153.28, 151.16, 145.21, 139.33, 139.23, 137.97, 131.02, 127.90, 125.54, 122.97, 122.56, 122.24, 121.47, 120.87, 119.79, 89.18, 43.80, 28.19.

30

## 【0229】

## 実施例 77 :

1 - (2 - (2,2 - ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア  
77 a. 2 - (2,2 - ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イルオキシ) - 3 - ニトロピリジン

DMF (15 mL) 中の 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1.25 g, 7.9 mmol) の溶液を、2,2 - ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - オール (1.5 g, 9.0 mmol) および炭酸セシウム (7.68 g, 23.6 mmol) を用いて処理した。該混合物を 80 度で 10 時間加熱した。該反応液を  $r\ t$  まで冷却し、そして該混合物を攪拌しながら水 (200 mL) 中にそいだ。沈殿物は形成しなかった。得られた褐色溶液を酢酸エチル (3 × 80 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮して暗褐色固体を得た。該暗褐色固体を  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィー (40 g; ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用) によって精製した。該分離は未完結であった。明褐色固体の化合物 77 a (77.2 mg, 34% 収率) を得た。未だ不純な化合物を、更に精製することなく次の工程に使用した。HPLC 純度 84%, 3.34 min (A 法);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.38 (dd, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 8.35 (dd, 1H,  $J = 5.0\text{ Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.16 (dd, 1H,  $J = 10.0\text{Hz}$ ,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.83 (t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.70 (t, 2H,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ), 1.64 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm), 154.89, 151.78, 149.25, 138.78, 135.56, 134

40

50

.99, 134.06, 121.20, 119.38, 118.49, 115.20, 106.34, 25.76。

【0230】

77b. 2-(2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルオキシ)ピリジン-3-アミン：

58bについて上記する通りに77a(772mg、2.68mmol)から製造して、灰色固体の77b(650mg、77%純度)を得た。HPLC純度84%, 2.40min(A法);  $[M+H]^+ = 259.13$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 7.55 (d, 1H,  $J=5.0Hz$ ), 7.01 (d, 1H,  $J = 10.0 Hz$ ), 6.82 (m, 2H), 6.67 (d, 1H,  $J=10.0Hz$ ), 6.62 (d, 1H,  $J = 10.0 Hz$ ), 3.96 (br, 2H), 1.66 (s, 6H);  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) (ppm), 151.05, 149.13, 138.61, 136.71, 135.62, 131.29, 122.01, 121.04, 119.36, 118.82, 115.22, 105.23, 25.78。 10

【0231】

実施例77：

実施例58について上記する通りに77bから製造して、明黄色固体の実施例77(24mg、64%収率)を得た。HPLC純度88%, 4.95min(A法);  $[M+H]^+ = 462.26$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) ppm 1.60 (s, 6H) 6.67 (d,  $J=12.65 Hz$ , 1H) 6.69 (d,  $J = 13.19 Hz$ , 1H) 6.83 (t,  $J=8.25 Hz$ , 1H) 7.06 (dd,  $J=8.25, 4.95 Hz$ , 1H) 7.21 (d,  $J=8.80 Hz$ , 2H) 7.55 (d,  $J=8.80 Hz$ , 2H) 7.65 (dd,  $J=4.95, 1.65 Hz$ , 1H) 8.57 (dd,  $J=8.25, 1.65 Hz$ , 1H);  $^{13}C$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) ppm 154.47, 152.88, 150.67, 145.29, 139.87, 139.53, 139.43, 137.37, 128.15, 125.58, 122.63, 122.20, 120.87, 120.20, 120.16, 116.46, 106.47, 25.62。 20

【0232】

実施例78～82

以下の表3中に例示する実施例78～82は、実施例76および77と同様な様式で製造した。

【0233】

実施例83

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア

83a.  $N-(2-tert-ブチルフェニル)-3-ニトロピリジン-2-アミン$  30

n-ブタノール(5mL)中の2-クロロピリジン(500mg、3.2mmol)および2-tert-ブチルアニリン(471mg、3.2mmol)の懸濁液を、マイクロ波反応容器を用いて210まで1時間加熱した。溶媒の除去後に、該粗生成物を  $SiO_2$  クロマトグラフィー(40g、EtOAc/ヘキサン(30分間内で0～50% EtOAc/ヘキサン)を用いて溶出)によって精製して、黄色固体の83a(800mg、94%収率)を得た。HPLC純度99%, 3.84min(A法);  $[M+H]^+ = 272.13$ 。

【0234】

83b.  $N2-(2-tert-ブチルフェニル)ピリジン-2,3-ジアミン$

メタノール(50mL)中の83a(500mg、1.84mmol)に、10%Pd-C(100mg)を加えた。得られた混合物を水素加圧下(15psi)、rtで14時間水素添加した。該触媒をセライト(登録商標)を通してろ過することによって除去した。濃縮することにより、黄褐色固体の83b(450mg、100%収率)を得た。HPLC純度95%, 2.79min(A法);  $[M+H]^+ = 242.16$ 。 40

【0235】

実施例83

83b(25mg、0.1mmol)および4-tert-ブチルフェニルイソシアネート(19.3mg、0.11mmol)を含有する無水THF溶液を、rtで3時間攪拌し、MeOHで総容量2mLまで希釈し、そしてプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の実施例83(18mg、35%収率)を得た。HPLC純度98%, 4.15min(A法);  $[M+H]^+ = 417.36$ 。 50

## 【0236】

## 実施例84

1-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

## 84a. 4-クロロ-3-ニトロピリジン

61aについて上記する通りに4-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン(2g、14.3mmol)から製造して、淡黄色油状物の84a(1.29g、57%収率)を得て、このものを冷却すると固化した。HPLC純度 >47%, 1.73 min (A法); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 溶媒) ppm 7.56 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H)。

10

## 【0237】

## 84b. 4-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-ニトロピリジン

84a(1.29g、8.17mmol)、炭酸カリウム(1.70g、12.3mmol)、および2-tert-ブチルフェノール(1.30mL、8.46mmol)の混合物を、ジオキサン(8mL)中、105で3日間攪拌した。該混合物をrtまで冷却し、水(15mL)を加え、そして得られた不均一混合物をエーテル(3×30mL)を用いて抽出し、ブライン(15mL)を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮して黄色油状物(3.64g)を得た。該油状物をSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィー精製(120g; ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用)によって精製して、黄色油状物の84b(1.33g、59%収率)を得た。HPLC純度 100%, 3.69 min (A法); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.37 (s, 9 H) 6.78 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 6.92 (m, J=9.41 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.51 (m, 1 H) 8.54 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 9.15 (s, 1 H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 30.17, 34.72, 112.29, 121.65, 126.48, 127.74, 128.32, 137.14, 142.36, 147.47, 151.56, 154.43, 158.17。

20

## 【0238】

## 84c. 4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミン

58bについて上記する通りに84b(1.33g、4.9mmol)から製造して、白色固体の84c(1.16g、98%収率)を得た。HPLC純度 100%, 2.45 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 243.17; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.03 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.26 (br, 2H), 1.27 (s, 9H); <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 152.89, 150.65, 140.96, 139.93, 137.42, 134.21, 127.13, 126.93, 124.22, 120.56, 110.45, 34.19, 29.86。

30

## 【0239】

## 実施例84:

実施例56について上記する通りに84cから製造して、オフホワイト色固体の実施例84(9mg、23%収率)を得た。HPLC純度 96%, 3.44 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 446.27; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32 (s, 9 H) 6.49 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.30 (m, J=9.35, 9.35 Hz, 3 H) 7.49 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 9.67 (d, J=4.40 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 153.73, 153.65, 152.64, 152.37, 152.29, 152.21, 144.55, 142.75, 142.10, 141.98, 141.44, 138.77, 138.66, 128.03, 127.85, 126.67, 126.59, 125.62, 122.25, 121.82, 119.31, 119.23, 110.33, 34.42, 30.38。

40

## 【0240】

## 実施例85

1-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア

実施例56について上記する通りに84cから製造して、白色固体の実施例85(18mg、47%収率)を得た; HPLC純度 90%, 3.59 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 418.41。

50

## 【0241】

## 実施例86

1 - (4 - プトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

86a. 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル)ウレア

THF (40mL) 中の 3a (2.0g, 7.4mmol) および 4 - アミノフェノール (0.895g, 8.2mmol) の溶液を、60 で 18 時間攪拌した。該混合物を濃縮し、そして得られた残渣をエタノールを用いてトリチュレートし、そしてろ過した。得られた粉末をエーテルを用いてトリチュレートし、ろ過し、そして真空下で乾燥して白色粉末の 86a (2.0g, 71% 収率) を得た。HPLC 純度 90%, 3.35 min (A 法); [M+H]<sup>+</sup> = 378.10。 10

## 【0242】

## 実施例86:

無水 THF (2mL) 中の 86a (50mg, 0.13mmol) およびトリフェニルホスフィン樹脂 (3mmol/g の 200mg, 0.6mmol) の懸濁液に、n - ブタノール (12mg, 0.16mmol)、続いてアゾジカルボン酸ジイソブチル (50mg, 0.21mmol) を加えた。該混合物を rt で終夜攪拌した。該混合物を濃縮し、そして該残渣をプレパHPLC によって精製して、ベージュ色結晶の実施例86 (28mg, 50% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 4.25 min (A 法); [M+H]<sup>+</sup> = 434.17 20

。

## 【0243】

以下の表2中に例示する実施例87~97は、実施例86と同様な様式で製造した。以下の表1中に例示する実施例98~108および113~131、133~136および138~152は、実施例1~4について上記するのと同様に製造した。表2中に例示する実施例109~111は、実施例86と同様な様式で製造した。表2中に例示する実施例112は、実施例1~4について上記する通りに製造した。

## 【0244】

## 実施例132

1 - (2 - (2 - (4 - ヒドロキシヘプタン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア 30

## 実施例132

153aについて以下に記載する方法に従って、製造した。 (M + H) = 504. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.58 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 0.90 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.56 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。 40

## 【0245】

## 実施例137

1 - (2 - (2 - (4 - ヒドロキシヘプタ - 1,6 - ジエン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

## 実施例137

153aについて以下に記載する方法に従って、メチルリチウムの代わりにアリルマグネシウムプロミドを使用して、製造した。 (M + H) = 500. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.57 (m, 4H), 4.86 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 5.64 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz) 50

, 8.56 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

【0246】

実施例153

1 - (2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア  
153a. 1 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

メチルリチウム (エーテル中の1.6M、5.5mL、8.8mmol) を、THF (5.0mL) 中の2 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル (500mg、1.11mmol) の溶液に加えた。該混合物を -78 で2.5時間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (30mL) を用いてクエンチした。酢酸エチルを加え、そして該分離した水相を酢酸エチル (3 × 50mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相HPLCによって精製した。M - H = 447. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.72 (s, 6H), 7.05 (td, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 4H), 7.23 (br. t, J = 8.1 Hz), 7.38 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H)。該反応はまた、1 - (2 - (2 - アセチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレアを与える。(M + H) = 432。

【0247】

153b. 2 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル：

153bを、実施例2について記載する方法に従って、2 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチルおよびp - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 448. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.57 (s, 3H), 7.05 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.73 (td, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

【0248】

153c. 2 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル

2aおよび2bについて記載する方法に従って、第1工程においてサリチル酸メチルおよび2 - クロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 245。

【0249】

実施例153：

エタノール (3.0mL) 中の153a (46mg、0.1mmol) の溶液にrtで、濃硫酸 (1滴) を加えた。該混合物を、45まで72時間加熱し、その後に、rtまで冷却した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、そして該溶媒を減圧下で留去させた。該残渣をジクロロメタン中に溶解し、そして該分離した水相をジクロロメタン (2 × 15mL) を用いて抽出した。有機層を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相HPLCによって精製した。(M - EtOH) = 430. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.30 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 3.48 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.96, 4.93 Hz, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 3H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H)。該反応はまた、1 - (2 - (2 - アセチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレアを与える。(M + H) = 432。

【0250】

実施例154

1 - (2 - (2 - (3 - エトキシペンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例154

10

20

30

40

50

実施例 153 について記載する方法に従って、1 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシベンタ  
ン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェ  
ニル)ウレアを用いて製造した。 $(M - H) = 502$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.06 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.07 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1 H), 7.24 (m, 4 H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.51 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 9.43 (s, 1 H)。

## 【0251】

実施例 155

10

1 - (2 - (2 - (2 - メトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3  
- (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 155 は、実施例 153 について記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(M - H) = 460$ 。

## 【0252】

実施例 156

1 - (2 - (2 - (3 - メトキシベンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3  
- (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 156

実施例 153 について上記する方法に従って、1 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシベンタ  
ン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェ  
ニル)ウレアを用いて製造した。 $(M - H) = 488$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 2.13 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.21 (s, 3H), 7.08 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1 H), 7.14-7.51 (m, 7H), 7.86 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 9.46 (s, 1 H)。

## 【0253】

実施例 157

1 - (2 - (2 - (2 - プロポキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) -  
3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

157a. 2 - (1 - メチル - 1 - プロポキシ - エチル) - フェノール

30

1 - プロパノール (6 mL) 中の 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェノ  
ール (30 mg, 0.2 mmol) の混合物を、p-TsOH (1 mg) を用いて *r t* で処理し、そして 30 で 17 時間攪拌した。次いで、該混合物を酢酸ナトリウム (0.22 mmol) を用いて処理し、そして該溶媒を減圧下で除去した。該残渣をシリカゲルフラッショクロマトグラフィー (トルエン - ヘキサン (1 : 1) の混合液を使用) によって精製して、オフホワイト色固体の 157a (16 mg, 41% 収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.91 (t, J = 7.50 Hz, 3 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 3.28 (t, J = 7.09 Hz, 2 H), 6.81-6.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 8.82 (s, 1H)。

## 【0254】

157b. 2 - [2 - (1 - メチル - 1 - プロポキシ - エチル) - フェノキシ] - 3 - ニトロ  
ピリジン

40

DMF (1 mL) 中の 157a (16 mg, 0.08 mmol) を、2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (15 mg, 0.09 mmol) および炭酸セシウム (90 mg, 0.28 mmol) を用いて *r t* で処理し、次いで *r t* で 2 時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンおよび水を用いて希釈し、そして該有機相を分離し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そしてろ過した。該ろ液を真空下で濃縮した。該残渣を、シリカゲルフラッショクロマトグラフィー (酢酸エチル - トルエン (1 : 3) の混合液を使用) によって精製して、無色油状物の 157b (20 mg, 80% 収率) を得た。 $(M - C_3H_7O)^+ = 257$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.76 (t, J = 7.24 Hz, 3 H), 1.24 (dq, J = 7.07 Hz, J = 7.24 Hz)

50

, 2 H, ), 1.59 (s, 3 H), 3.15 (t, J = 7.07 Hz, 2 H), 7.01 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.24-7.32 (m, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 8.38 (m, 1 H)。

【0255】

157c. 2-[2-(1-メチル-1-プロポキシ-エチル)-フェノキシ]-ピリジン-3-イルアミン

酢酸エチル(2.2 mL)中の157b(20 mg、0.06 mmol)の混合物を、10%Pd/C(2 mg)を用いて処理し、そしてH<sub>2</sub>(1気圧)で17時間攪拌した。該混合物を10%Pd/C(2 mg)を用いて再処理し、そしてrtで17時間および30で24時間攪拌した。該混合物をグラスミクロファイバー紙を通してろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮して固体の157c(17 mg、100%収率)を得た。(M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O)<sup>+</sup> = 227. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.84 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.46 (dq, J = 7.09 Hz, J = 7.23 Hz, 2 H), 1.60 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 7.09 Hz, 2 H), 4.01 (s (br), 2 H), 6.81 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.13-7.18 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.51-7.55 (m, 2 H)。

【0256】

実施例157

D MF(1 mL)中の157c(17 mg、0.06 mmol)の混合物を、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネート(18 mg、0.09 mmol)を用いて処理し、そしてrtで17時間攪拌した。該混合物を、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネートを用いて再処理し、そしてrtで2時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンおよび炭酸水素ナトリウム(飽和)溶液を用いて希釈し、そして該有機相を分離し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、そしてろ過した。該残渣をプレパラティブLC(YMCパックC-18、酢酸ナトリウム緩衝液中のアセトニトリル(0.05%)の勾配を使用)によって精製して、明黄色粘着性油状物の実施例157(15 mg、52%収率)を得た。(M-H)<sup>-</sup> = 488. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.88 (t, J = 7.33 Hz, 3 H), 1.64-1.70 (m, 2 H, ), 1.68 (s, 3 H), 3.31 (t, J = 7.67 Hz, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 7.10 (s(br), 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.36-7.46 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.56 (m, 1 H), 9.20 (s(br), 1 H)。

【0257】

実施例158

1-(2-(3-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

158a. 1-(2-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

158aは、153aについて記載する方法に従って、3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア)ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸エチル、およびメチルリチウムの代わりにメチルマグネシウムプロミドを使用して製造した。(M+H) = 448。

【0258】

実施例158：

実施例153について記載する方法に従って、158aおよびp-トルエンスルホン酸(1.1当量)から製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 476. <sup>1</sup>H NMR (回転異性体) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.04 (3 H, t, J=6.95 Hz), 1.44 (5 H, s), 3.18 (2 H, q, J=7.07 Hz), 7.04 (1 H, dd, J=7.96, 1.64 Hz), 7.07-7.11 (1 H, m), 7.16 (1 H, t), 7.21-7.26 (1 H, m, J=8.08 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.84 Hz), 7.36-7.43 (2 H, m), 7.52-7.58 (2 H, m), 7.69 (1 H, td, J=4.29, 1.77 Hz), 8.54 (1 H, dt, J=7.89, 1.86 Hz), 8.70-8.74 (1 H, m), 9.51-9.57 (1 H, m)。

【0259】

実施例159

1-2-[2-[1-(2-メトキシ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノキシ]-ピリジン-3-イルアミン

リジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

ジクロロメタン (DCM) (1 mL) 中の 1 - {2 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - 1 - メチル - エチル) - フェノキシ] - ピリジン - 3 - イル} - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア (20 mg, 0.45 mmol) の混合物を、トリクロロアセトニトリル (17 mg, 0.11 mmol) および炭酸セシウム (2 mg, 0.0045 mmol) を用いて、rt で処理した。該混合物を rt で 17 時間攪拌し、そして炭酸セシウム (15 mg, 0.045 mmol) を用いて再処理した。該混合物を rt で 7 時間攪拌し、そして他の時期に炭酸セシウム (15 mg, 0.045 mmol) を用いて処理した。該混合物を rt で 17 時間攪拌し、DCM を用いて希釈し、そしてマイクロファイバー紙を通してろ過した。該ろ液を真空下で濃縮した。該残渣を DCM 中に溶解し、そして該混合物を、該混合物が濁るまで、シクロヘキサンを用いて希釈した。該混合物を 2 - メトキシエタノール (10 mg, 0.135 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (1.4 mg, 0.018 mmol) を用いて rt で処置し、次いで rt で 24 時間攪拌した。該混合物を、ピリジン (7 mg, 0.090 mmol) を用いて処理し、DCM を用いて希釈し、そして水洗した。該水相を DCM を用いて再抽出し、そして該有機相を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (トルエン中の酢酸エチルの勾配 (5 ~ 10 %) を使用) によって精製して、無色粘着性油状物の実施例 159 (4 mg, 17 % 収率) を得た。 $(M+H)^+ = 506$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.54 (s, 6 H), 3.36 (s, 3 H), 3.46 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2 H), 3.79 (dd,  $J = 4.21$  Hz, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 7.15-7.22 (m, 3 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.51-7.53 (m, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 8.42 (s, br), 1 H), 8.65 (s (br), 1 H), 8.70 (m, 1 H)。

### 【0260】

#### 実施例 160

1 - (2 - (2 - (1 - (2 - メトキシエトキシ)エチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 160 は、実施例 159 について記載する方法に従って製造した。 $(M+H)^+ = 492$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-D_6$ ) ppm 1.29 (d,  $J=6.32$  Hz, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 4.56 (q,  $J=6.32$  Hz, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 7.51 (dd,  $J=7.33$ , 1.77 Hz, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 3 H), 8.55 (dd,  $J=7.83$ , 1.52 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

### 【0261】

#### 実施例 161

1 - (2 - (2 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

161a. 2 - (2 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

DMF (40 mL) 中の 2 - ベンジルオキシフェニルアセトニトリル (2 g, 8.9 mmol)、水素化ナトリウム (油中 60 %, 900 mg, 22.4 mmol) およびヨードメタン (1.2 mL, 19.7 mmol) の混合物を、rt で 48 時間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) を用いてクエンチした。該混合物を水 (300 mL) を用いて希釈し、そしてジエチルエーテル (3 × 150 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして留去した。フラッシュクロマトグラフィー 精製 (酢酸エチル : ヘキサン / 1 : 10) により、161a (2.8 g) を得た。 $(M+H)^+ = 252$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.82 (s, 6 H), 5.23 (s, 2 H), 6.90-7.56 (m, 9 H)。

### 【0262】

161b. 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

酢酸エチル (8 mL) 中の 161a (2.2 g, 8.8 mmol) および 10 % パラジウム / 木炭 (200 mg) の混合物を、1 気圧の水素下、rt で 18 時間攪拌し、セライトを通してろ過し、そして留去した。得られた化合物を次の工程に直接に使用した。

10

20

30

40

50

## 【0263】

161c. 2-(2-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)フェニル)プロパンニトリル

161cを、2aについて記載する方法に従って、161bおよび2-クロロ-3-ニトロピリジンから製造した。 $(M+H)^+ = 284$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.87 (s, 6 H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 1 H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H)。

## 【0264】

161d. 2-(2-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル

161dを、実施例2bについて記載する方法に従って製造した。 $(M+H)^+ = 254$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 1.73 (s, 6 H), 6.93 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2H)。

## 【0265】

実施例161

実施例2について記載する方法に従って、161dおよびp-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。 $(M+H)^+ = 457$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 1.76 (s, 6 H), 7.10 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.68 (dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

## 【0266】

実施例162

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(2-ビニルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

162a. 2-(2-プロモフェノキシ)-3-ニトロピリジン

DMF (50 mL) 中の2-プロモフェノール (10 g, 57 mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン (9.16 g, 57 mmol) および炭酸セシウム (18.6 g, 57 mmol) の混合物を、23で48時間攪拌した。水 (300 mL) を加え、そして混合物を0で1時間攪拌した。該固体をろ過し、そして真空下で乾燥して162a (15.7 g, 93%)を得た。 $(M+H)^+ = 296$ 。

## 【0267】

162b. 2-(2-プロモフェノキシ)ピリジン-3-アミン

酢酸エチル (75 mL) 中の162a (5 g, 16.9 mmol)、5%パラジウム/木炭 (600 mg) の混合物を、水素 (1気圧) 下、23で18時間攪拌した。該水素を除去し、そして該溶液をセライト (登録商標) のパッドを通してろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮して、162b (4.07 g, 91%)を得た。 $(M+H)^+ = 266$ 。

## 【0268】

162c. 1-(2-(2-プロモフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

THF (22 mL) 中の162b (3 g, 11.3 mmol) に、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.7 mL, 11.3 mmol) を加え、そして該混合物を23で16時間攪拌した。該混合物を真空下で濃縮し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ (Biotage) (登録商標))、シリカ、25%  $C_{H_3CN}$  / 塩化メチレンの勾配) によって精製して、黄褐色油状物の162c (3.46 g, 66%)を得た。 $(M+H)^+ = 468$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-D_6$ ) ppm 7.08 (dd,  $J=7.96, 4.93$  Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 (d,  $J=8.59$  Hz, 2 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H) 7.63 (dd,  $J=4.80, 1.52$  Hz, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 8.55 (dd,  $J=7.96, 1.64$  Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H)。

## 【0269】

10

40

50

## 実施例 162 :

ゴムセプタムでキャップした 10 mL のオープン乾燥したフラスコを排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、162c (125 mg, 0.27 mmol)、テトラメチルアンモニウムクロリド (45 mg, 0.27 mmol) で満たし、排気し、そしてアルゴンで逆充填した。DMF (2.6 mL)、トリブチル(ビニル)スタンナン (1.01 mL, 0.35 mmol) を加え、そしてアルゴンを該混合物に 20 分間バブルした。Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11.2 mg, 0.016 mmol) を加え、該セプタムをテフロン (登録商標) スクリュー-キャップに置き換え、該フラスコを封し、そして該混合物を 80 度 72 時間加熱した。該混合物を *r.t* まで冷却し、KF の水溶液 (水 (1 mL) 中、1.1 当量) を加え、そして該混合物を 30 分間攪拌し、次いでセライト (登録商標) を通してろ過した。該残渣を、水および酢酸エチルの間で分配し、有機層を水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空中で濃縮した。該残渣をプレバラティブ HPLC (溶媒 A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.1% TFA; 溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.1% TFA、7 分間勾配内で 20% B ~ 100% を有する; カラム: YMCパック C-18 20 × 100 mm、流速 = 20 mL / 分) によって精製して、実施例 162 (70 mg, 64%、TFA 塩) を得た。 $(M+H)^+ = 416$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 5.28 (d, J=11.87 Hz, 1 H) 5.85 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 6.73 (dd, J=17.8 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 4 H) 7.56 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 7.62 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H) 8.54 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.54 (s, 1 H)。

## 【0270】

表 1 中に例示する実施例 163 は、実施例 162 に記載するのと同様に製造した。

## 【0271】

## 実施例 164

1 - (2 - (2 - シクロプロビルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

ゴムセプタムでキャップした 15 mL のオープン乾燥した再封可能なフラスコを、排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、実施例 162 (58 mg, 0.14 mmol)、塩化メチレン (1.4 mL) で満たし、そして -10 度、トルエン中のジエチル亜鉛溶液 (1.1 M, 634 μL, 0.59 mmol) を加え、続いてジヨードメタン (55 μL, 0.59 mmol) を加えた。該混合物を 23 度 16 時間攪拌し、そして NH<sub>4</sub>Cl の水溶液 (飽和) を加え、そして塩化メチレンを用いて抽出した。該有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空中で濃縮した。該残渣をプレバラティブ HPLC (A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.1% TFA; 溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.1% TFA、25 分間勾配内の 20% B ~ 100% を有する; カラム YMCパック C-18 20 × 250 mm、流速 = 20 mL / 分) によって精製して、実施例 164 (30 mg, 50%、TFA 塩) を得た。 $(M+H)^+ = 430$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.56 - 0.62 (m, 2 H) 0.73 - 0.78 (m, 2 H) 1.79 - 1.86 (m, 1 H) 7.00 (dd, J=7.58, 1.52 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=7.71, 1.39 Hz, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.54 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H)。

## 【0272】

## 実施例 165

3 - (2 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)フェニル)アクリル酸 (E) - tert - ブチル

ゴムセプタムでキャップした 10 mL のオープン乾燥したフラスコを排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、163c (200 mg, 0.43 mmol)、DMF (2.2 mL)、アクリル酸 tert - ブチル (125 μL, 0.95 mmol)、ト

リエチルアミン (120  $\mu$ L、0.95 mmol)、およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg、0.021 mmol)を満たした。該セプタムをテフロン<sup>(登録商標)</sup>スクリュークリップで置き換え、該フラスコを封し、そして該混合物を140°Cで16時間加熱した。該混合物をrtまで冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液および酢酸エチルの間で分配し、相分離し、そして有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣を、プレパラティブHPLC(溶媒A: 10%アセトニトリル-90%水+0.1%TFA；溶媒B: 90%アセトニトリル-10%水+0.1%TFA, 7分間の勾配内で20%B~100%；カラム: YMCパックC-18 20×100 mm、流速=20 mL/分)によって精製して、実施例165(50 mg)(23%、TFA塩)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 516. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.38 (s, 10 H) 7.11 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 3 H) 7.64 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)。 10

## 【0273】

以下の表2中の実施例166~212、および217は、実施例86について上記するのと同様に製造した。

## 【0274】

## 実施例213

1-(4-アセチルフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア 20

213a. 1-(4-アセチルフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミン (484.6 mg、2 mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL)中に溶解した。-20°Cまで冷却した該溶液に、TEA (0.4 mL)を加え、続いて1-(4-イソシアネートフェニル)エタノン (363 mg、2 mmol)を数回に分けて加えた。温度が周囲温度まで上昇するまで、攪拌を続けた。rtで1晩攪拌後に、揮発物を乾固するまで留去して、そして暗油状物残渣を、石油エーテル/エーテルでトリチュレートして、灰色粉末の213a (658.6 mg、82%収率)を得た。HPLC純度 90%, 3.762 min (A法: HPLC: 90%純度, Shimadzu Phenomenex S5 ODS 4.6×50 mm Luna 流速 2.5 mL/min; 検出 220 nm; 0%~100% B勾配溶出を4 min; (A= 10% MeOH, 90% H<sub>2</sub>O, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; B= 90% MeOH, 10% H<sub>2</sub>O, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)). [M+H]<sup>+</sup> = 404.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.31 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 6.82 (dd, J=7.9 Hz および J=1.8 Hz, 2 H), 6.98 (q, J=8.4 Hz および J=5.3 Hz, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.41 (dd, J=7.9 Hz, および J=1.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H); 7.81 (dd, J=4.8 Hz および J=1.8 Hz, 1 H); 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2 H); 7.92 (s, 1 H); 8.58 (dd, J=8.4 Hz および J=1.8 Hz, 1 H)。 30

## 【0275】

213b. 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ウレア

実施例213a (568 mg、1.41 mmol)を、イソプロパノール (7 mL)中に溶解した。この溶液に、NaBH<sub>4</sub> (53.3 mg、1.41 mmol)を加え、そして該混合物をその晩、rtで攪拌した。揮発物を留去して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)を加え、そして該溶液を2回水洗 (2 mL)した。該有機相をMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮して粘性油状物を得た。該粗物質をメタノールを用いてトリチュレートすることにより、白色粉末の213b (142 mg)を得た。HPLC純度 96.4%, 3.583 min (A法); [M+H]<sup>+</sup> = 406.12; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3H); 1.32 (s, 9 H); 4.65 (m, 1 H); 5.04 (d, J=4.95 Hz, 1 H); 6.91 (dd, J=7.8 Hz および J=1.4 Hz, 2 H), 7.05 (q, J=7.7 Hz および J=4.95 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.22 (dd, J=7.9 Hz, および J=1.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 7.42 (dd, J=8.3 Hz および J=1.7 Hz, 1 H); 7.65 (dd, J=4.95 Hz およ 40

び  $J=1.9$  Hz, 2H); 8.55 (dd,  $J=7.7$  Hz および  $J=1.9$  Hz, 1H); 8.56 (s, 1H); 9.37 (s, 1H)。第2クロップ (229 mg) を母液から単離した (65% 収率)。

### 【0276】

#### 実施例 213

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) 中の 213b (22.9 mg, 0.0565 mmol) に、4滴の  $\text{SOC}\text{l}_2$  (過剰量) を加えた。該溶液を2時間攪拌し、そして乾固するまで濃縮した。N-メチル(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン (54 mg, 0.285 mmol) を加え、そして該混合物を  $r\ t$  で1時間攪拌した。揮発物を留去した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) を加え、そして該混合物を2回水洗 (1 mL) した。該有機相を  $\text{MgSO}_4$  を用いて乾燥し、そして濃縮して油状物残渣を得て、このものをプレパラティブHPLC (B法 (Shimadzu Phenomenex Luna 5u 21.2  $\times$  100; 流速20 mL/分; 220nmMで検出; 20分間かけて0%~100% B勾配溶出; (A=10% MeOH, 90%  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.1% TFA、およびB=90% MeOH, 10%  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.1% TFA) によって精製して、目的の生成物を得た。HPLC 純度 98.5%). HRMS (ESI)  $m/z$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$  として算出)  $[\text{M} + \text{H}]^+$  計算値: 577.2790, 実測値: 577.2773。

### 【0277】

#### 実施例 222

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア  
222a. 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ウレア  
 $\text{MeOH}$  (5 mL) 中の 4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア (200 mg, 0.343 mmol) の溶液に、10% Pd/C (20 mg, 10%) を加えた。該反応混合物を  $\text{H}_2$  下、 $r\ t$  で16時間攪拌した。該混合物をろ過し、そして  $\text{MeOH}$  (10 mL) を用いて洗浄した。該溶媒を減圧下で留去し、そしてトルエンと一緒にストリップして、オフホワイト色粉末の 222a (160 mg, 95%) を得た。LC-MS ESI 493  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 【0278】

222b. 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア  
 $\text{MeOH}$  (2 mL) 中の 222a の生成物 (100 mg, 0.203 mmol) の溶液に、 $\text{NaBH}_4\text{CN}$  (28 mg, 0.44 mmol)、濃  $\text{HCl}$  (10  $\mu\text{L}$ ) を加え、続いてイソブチルアルデヒド (32  $\mu\text{L}$ 、0.507 mmol) を加えた。該反応混合物を  $r\ t$  で16時間攪拌した。該溶媒を減圧下で留去して、そして  $\text{EtOAc}$  中に懸濁した。そのものをろ過し、そして  $\text{H}_2\text{O}$  を用いて洗浄した。該ろ過ケーキを  $\text{MeOH}$  中に再溶解し、そして TFA (1当量) を用いて処理した。該  $\text{MeOH}$  を留去し、そしてポンプして乾固して、実施例 222 (72 mg, 65%) を得た。LC-MS ESI 549  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 【0279】

以下の表2中に例示する実施例 223 は、実施例 222 について記載するのと同様に製造した。以下の表2中に例示する実施例 224~231、および以下の表3中に例示する実施例 233 は、実施例 1~4 について記載するのと同様に製造した。表3中に例示する実施例 232 は、実施例 56~63 について記載するのと同様に製造した。

### 【0280】

#### 実施例 234

1-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア  
234a. (8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン  
 $\text{DCM}$  (5 mL) 中の 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-オール (250 mg)

10

20

40

50

、 1 . 6 8 m m o l ) 、 ジイソプロピルエチルアミン ( 5 9 4  $\mu$  L 、 3 . 3 6 m m o l ) および塩化ベンゾイル ( 3 8 8  $\mu$  L 、 3 . 3 6 m m o l ) の混合物を、 r t で 3 時間攪拌した。該混合物を留去し、そして T H F ( 5 m L ) を用いて希釈した。水 ( 2 m L ) 中の水酸化リチウムモノ水和物 ( 8 3 0 m g 、 1 6 . 8 m m o l ) の溶液を加え、そして混合物を 1 8 時間攪拌した。該混合物を E t O A c 中に溶解し、水洗し、乾燥し ( M g S O 4 ) 、ろ過し、そして留去して粗 2 3 4 a ( 4 2 5 m g ) を得た。 ( M+H )<sup>+</sup> = 254 。

## 【 0 2 8 1 】

2 3 4 b . ( 8 - ( 3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル ) ( フェニル ) メタノン

D M F ( 5 m L ) 中の 1 - ベンゾイル - 3 - [ 2 - ( 2 - t e r t - プチル - フェノキシ ) - ピリジン - 3 - イル ] - チオウレア ( 4 2 5 m g 、 1 . 6 8 m m o l ) 、 2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン ( 3 0 3 m g 、 1 . 9 1 m m o l ) および炭酸セシウム ( 6 2 2 m g 、 1 . 9 1 m m o l ) の混合物を、 r t で 1 8 時間攪拌した。水 ( 2 5 m L ) を加え、そして該混合物を 1 時間攪拌した。得られた固体をろ過によって単離し、そして真空下で乾燥して 2 3 4 b ( 6 3 0 m g ) を得た。 ( M+H )<sup>+</sup> = 376 。

## 【 0 2 8 2 】

2 3 4 c . ( 8 - ( 3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル ) ( フェニル ) - メタノン

酢酸エチル ( 2 0 m L ) 中の 2 3 4 b ( 5 0 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l ) 、 5 % パラジウム / 木炭 ( 5 0 m g ) の混合物を、水素 ( 1 気圧 ) 下、 r t で 1 8 時間攪拌した。該溶液をセライト ( 登録商標 ) のパッドを通してろ過し、そして真空下で留去して、 2 3 4 c ( 4 6 0 m g ) を得た。 ( M+H )<sup>+</sup> = 346 。

## 【 0 2 8 3 】

2 3 4 d . 1 - ( 2 - ( 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ウレア

D M F ( 5 m L ) 中の 2 3 4 c ( 5 0 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l ) 、 1 - イソシアネート - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゼン ( 2 0 0  $\mu$  L 、 1 . 3 3 m m o l ) の混合物を、 r t で 2 4 時間攪拌した。該溶液を、プレパラティブ H P L C を用いて直接に精製して、 2 3 4 d ( 3 2 0 m g ) を得た。 ( M+H )<sup>+</sup> = 549 。

## 【 0 2 8 4 】

実施例 2 3 4

2 3 4 d ( 2 2 7 m g 、 0 . 4 1 m m o l ) を T H F ( 1 0 m L ) 中に希釈し、そして - 7 8 まで冷却した。ブチルリチウム ( 1 . 6 M / ヘキサン、 2 . 4 8 m m o l ) を加え、そして該反応混合物を 2 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、該溶液を r t まで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせ、 M g S O 4 を用いて乾燥し、そして留去した。粗物質 ( 1 8 0 m g ) を得て、そのものからの 3 0 m g を、プレパラティブ H P L C を用いて直接に精製して、 T F A 塩の実施例 2 3 4 ( 6 . 5 m g ) を得た。 ( M+H )<sup>+</sup> = 445 . <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O d 6 ) ppm 1.80 ( m , 2 H ) , 2.73 ( t broad , J = 6.32 H z , 2 H ) , 3.17 ( m , 2 H ) , 6.44 ( t , J = 7.83 H z , 1 H ) , 6.70 ( d , J = 8.09 H z , 1 H ) , 6.77 ( d , J = 6.57 H z , 1 H ) , 7.01 ( dd , J = 7.83 , 4.80 H z , 1 H ) , 7.30 ( d , J = 8.59 H z , 2 H ) , 7.56 ( d , J = 9.09 H z , 2 H ) , 7.64 ( dd , J = 4.80 , 1.77 , 1 H ) , 8.46 ( dd , J = 7.83 , 1.51 H z , 1 H ) , 8.62 ( s , 1 H ) , 9.61 ( s , 1 H ) 。

## 【 0 2 8 5 】

実施例 2 3 5

1 - ( 2 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ウレア

アセトン ( 1 0 m L ) 中の実施例 2 3 4 ( 1 4 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) 、炭酸セシウム ( 1 0 4 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) およびヨウ化メチル ( 2 0  $\mu$  L 、 0 . 3 2 m m o l ) の混合物を、 1 8 時間攪拌した。該溶液を、プレパラティブ H P L C を用いて直接に精製して、 T F A 塩の実施例 2 3 5 ( 7 m g ) を得た。 ( M+H )<sup>+</sup> = 459 . <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z ,

DMSO  $d_6$ ) ppm 1.78 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 7.83, 5.05 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.84 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 8.84 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 6.06 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 8.09 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

## 【0286】

## 実施例 236

1 - (2 - (3,3 -ジメチルインドリン - 4 -イルオキシ)ピリジン - 3 -イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

## 236a. 4 - ブロモインドリン - 2 - オン

4 - ブロモインドリン - 2,3 -ジオン (5 g, 22.12 mmol) およびヒドラジン水和物 (22 mL) の混合物を、80 で 18 時間加熱した。該混合物を  $r_t$  まで冷却し、そして水を用いて希釈した。得られる固体をろ過によって単離し、水洗し、そして真空中で乾燥して 236a (3.65 g) を得た。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 214。 10

## 【0287】

## 236b. 4 - ブロモ - 3,3 -ジメチルインドリン - 2 - オン

236a (3.65 g, 17.2 mmol) の混合物を THF (100 mL) 中に希釈し、そして -78 まで冷却した。リチウムヘキサメチルジシラザン (1.0 M / THF, 64.5 mL) およびヨードメタン (2.68 mL, 43 mmol) を加えた。該反応混合物を  $r_t$  まで昇温させ、そして 3 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、 $MgSO_4$  を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー (シリカ、25 ~ 50 % EtOAc / ヘキサンの勾配) を用いて精製して、236b (0.93 g) を得た。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 240。 20

## 【0288】

## 236c. 4 - ヒドロキシ - 3,3 -ジメチルインドリン - 2 - オン

236b (930 mg, 3.87 mmol) を THF (20 mL) 中に希釈し、そして -78 まで冷却した。メチルリチウム (1.6 M / Et<sub>2</sub>O, 3.87 mmol) を加え、続いて *tert* - ブチルリチウム (1.7 M / ペンタン, 7.74 mmol) を加え、そして該反応混合物を 15 分間攪拌した。トリイソプロピルボレート (893  $\mu$ L, 3.87 mmol) を加え、そして該反応混合物を 2 時間攪拌した。過酢酸 (peracetic acid) (32 重量% / 酢酸、919  $\mu$ L, 3.87 mmol) を加え、そして該反応混合物を 2 時間攪拌した。次いで、チオ硫酸ナトリウム溶液 (1 M) を加え、そして該混合物を 30 分間攪拌し、水酸化ナトリウム溶液 (1 M) を加え、そして該水相を酢酸エチルで 2 回洗浄した。該有機相を 4 N HCl を用いて酸性とし、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。該有機相を合わせ、 $MgSO_4$  を用いて乾燥し、そして留去して 236c (54 mg) を得た。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 178。 30

## 【0289】

## 236d. 3,3 -ジメチル - 4 - (3 -ニトロピリジン - 2 -イルオキシ)インドリン - 2 - オン

DMF (4 mL) 中の 236c (54 mg, 0.30 mmol)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (72 mg, 0.46 mmol)、および炭酸セシウム (150 mg, 0.46 mmol) の混合物を、 $r_t$  で 2 時間攪拌した。該溶液をろ過し、そしてプレパラティブ HPLC を用いて精製して粗生成物を得て、このものを次の工程に直接に使用した。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 300。 40

## 【0290】

## 236e. 4 - (3 -アミノピリジン - 2 -イルオキシ) - 3,3 -ジメチルインドリン - 2 - オン：

EtOH (4 mL) および酢酸エチル (4 mL) 中の粗 236e (50 mg)、亜鉛 (75 mg) および塩化アンモニウム (50 mg) の混合物を、18 時間還流するまで加熱した。該溶液を  $r_t$  まで冷却し、セライト (登録商標) を用いてろ過し、そして次の工程 50

に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 270$ 。

【0291】

236f. 1-(2-(3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

D MF (2 mL) 中の 236e (81 mg, 0.3 mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (68  $\mu$ L, 0.45 mmol) の混合物を、rt で 18 時間攪拌した。該溶液を、プレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、TFA 塩の 236f (30 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 473$ 。

【0292】

実施例 236

236f (10 mg, 0.02 mmol) を rt で THF 中に希釈し、そして水素化アルミニウムリチウム (20 mg) を加え、そして該混合物を rt で 4 時間攪拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして溶液を 30 分間攪拌し、セライト<sup>(登録商標)</sup>を用いてろ過した。溶液を留去し、そしてプレパラティブ HPLC を用いて精製して、TFA 塩の実施例 236 (3 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 459$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.18 (s, 6H), 3.18 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.08, 4.80 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.10 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 4.80, 1.52 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 9.35, 1.52 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

【0293】

実施例 237

1-(2-(3-tert-ブチル-1-メチル-2-オキソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 237 は、実施例 236 に記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(M+H)^+ = 515$ 。

【0294】

実施例 238

1-(2-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

238a. 5-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

DCM (50 mL) 中の 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-アミン (5 g, 33.7 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (6.55 mL, 37 mmol)、および塩化ベンゾイル (3.92 mL, 33.7 mmol) の混合物を、rt で 18 時間攪拌した。該混合物を EtOAc 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去して、N-(2-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ベンズアミド (36%) を含有する粗 238a (6.74 g) を得た。 $(M+H)^+ = 253$ 。

【0295】

238b. (5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

238a (1.85 g, 7.33 mmol) の混合物を水 (20 mL) および硫酸 (5 mL) 中に懸濁し、そして 0 度で攪拌した。水 (10 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.01 g, 14.66 mmol) の溶液を滴下した。該反応混合物を 0 度で 1 時間攪拌し、そして 60 度で 1 時間加熱した。該反応混合物を、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして真空下で留去した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (50~100% の酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製して、238b (650 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 254$ 。

【0296】

238c. (5-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン

10

20

30

40

50

## - 2 ( 1 H ) - イル)(フェニル)メタノン

D M F ( 1 5 m L ) 中の 2 3 8 b ( 6 5 0 m g 、 2 . 5 7 m m o l ) 、 2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン ( 4 0 7 m g 、 2 . 5 7 m m o l ) および炭酸セシウム ( 8 3 7 m g 、 2 . 5 7 m m o l ) の混合物を、 r t で 1 8 時間攪拌した。水を加え、そして該混合物を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し ( M g S O 4 ) 、そして真空下で留去して、未だ D M F を含有する粗 2 3 8 c を得て、このものを次の工程に直接に使用した。 ( M + H ) + = 376 。

## 【 0 2 9 7 】

2 3 8 d . ( 5 - ( 3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル)(フェニル) - メタノン

エタノール ( 2 0 m L ) 中の 2 3 8 c ( 9 6 5 m g 、 2 . 5 7 m m o l ) 、 垂鉛 ( 8 4 0 m g 、 1 2 . 9 m m o l ) 、 および塩化アンモニウム ( 6 8 7 m g 、 1 2 . 9 m m o l ) の混合物を、 2 時間加熱還流した。該溶液を、セライト ( 登録商標 ) のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。粗物質をフラッショクロマトグラフィー ( 2 5 ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を用いて精製して、未だ D M F を含有する粗 2 3 8 d を得た。 ( M + H ) + = 346 。

## 【 0 2 9 8 】

2 3 8 e . 1 - ( 2 - ( 2 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ウレア

D M F ( 1 0 m L ) 中の 2 3 8 d ( 4 4 3 m g 、 1 . 2 9 m m o l ) 、 1 - イソシアネート - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゼン ( 2 9 2 μ L 、 1 . 9 4 m m o l ) の混合物を、 r t で 1 8 時間攪拌した。水を加え、そして得られる固体をろ過によって単離した ( 6 6 0 m g ) 。 ( M + H ) + = 549 。

## 【 0 2 9 9 】

2 3 8 f . 1 - ( 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ウレア

2 3 8 e ( 6 6 0 m g 、 1 . 2 m m o l ) を T H F ( 1 0 m L ) 中に希釈し、そして - 7 8 まで冷却した。ブチルリチウム ( 1 . 6 M / ヘキサン、 6 m m o l ) を加え、そして該反応混合物を 1 5 分間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、該溶液を r t まで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、 M g S O 4 を用いて乾燥し、そして留去した。粗物質をプレパラティブ H P L C を用いて直接に精製して、 2 T F A 塩の 2 3 8 f ( 1 0 0 m g ) を得た。 ( M + H ) + = 445 。

## 【 0 3 0 0 】

## 実施例 2 3 8

アセトン ( 2 m L ) 中の 2 3 8 f ( 4 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) 、 臭化ベンジル ( 7 μ L 、 0 . 0 6 m m o l ) 、 および炭酸セシウム ( 5 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) の混合物を、 r t で 1 8 時間攪拌した。粗混合物を、プレパラティブ H P L C を用いて直接に精製して、 T F A 塩の実施例 2 3 8 ( 2 3 m g ) を得た。 ( M + H ) + = 535 . <sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , D M S O - D <sub>6</sub> ) ppm 2.87-2.98 ( m , 1 H ) , 3.24 - 3.35 ( m , 1 H ) , 3.59 - 3.70 ( m , 1 H ) , 4.37 - 4.48 ( m , J = 17.43 H z , 4 H ) , 7.09 ( dd , J = 7.96 , 4.93 H z , 1 H ) , 7.16 ( t , J = 7.07 H z , 2 H ) , 7.31 ( d , J = 8.59 H z , 2 H ) , 7.35 ( t , J = 7.83 H z , 1 H ) , 7.47 - 7.54 ( m , 5 H ) , 7.56 ( d , J = 9.09 H z , 2 H ) , 7.63 ( dd , J = 4.80 , 1.77 H z , 1 H ) , 8.53 ( dd , J = 7.96 , 1.64 H z , 1 H ) , 8.77 ( s , 1 H ) , 9.54 ( s , 1 H ) , 10.20 ( s , 1 H ) 。

## 【 0 3 0 1 】

## 実施例 2 3 9

1 - ( 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ウレア

2 3 9 a . 1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - イル ベンゾエート

キノリン - 5 - オール ( 5 4 0 m g 、 3 . 7 2 m m o l ) 、 1 0 % パラジウム / 木炭 ( 50

Degussa、50%湿潤、100mg)を酢酸エチル中に希釈し、そして1気圧で18時間水素添加した。混合物をセライト(登録商標)を通してろ過し、そして真空下で留去させた。該粗物質をジクロロメタン中で希釈した。塩化ベンゾイル(906μL、7.8mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.97mL、11.2mmol)を加え、そして該混合物をrtで3時間攪拌した。該混合物をEtOAc中に溶解し、塩化アンモニウムの飽和溶液および1M HCl溶液を用いて希釈し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去して、粗239a(1.31g)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 358。

## 【0302】

239b. (5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン

239a(1.31g、3.66mmol)をTHF(20mL)中に希釈した。水(10mL)中の水酸化リチウムモノ水和物(769mg、18.3mmol)の溶液を加え、そして混合物を18時間攪拌した。該混合物をEtOAc中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去して、粗239b(560mg)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 254。

## 【0303】

239c. (5-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン

DMF(10mL)中の239b(560mg、2.21mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン(525mg、3.31mmol)および炭酸セシウム(1.08g、3.31mmol)の混合物を、rtで18時間攪拌した。水(25mL)を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。該有機相を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去して粗239c(800mg)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 376。

## 【0304】

239d. (5-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン

エタノール(20mL)中の239c(800mg、2.13mmol)、亜鉛(697mg、10.7mmol)、および塩化アンモニウム(572mg、10.7mmol)の混合物を、24時間還流まで加熱した。該溶液をセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去して、粗239dを得た。該粗物質を次の工程に直接に使用した。(M+H)<sup>+</sup> = 346。

## 【0305】

239e. 1-(2-(1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

DMF(5mL)中の239d(400mg、1.13mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(256μL、1.7mmol)の混合物を、rtで3時間攪拌した。該溶液を、プレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、TFA塩の239e(272mg)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 549。

## 【0306】

実施例239

239e(246mg、0.38mmol)をTHF(10mL)を用いて希釈し、そして-78まで冷却した。ブチルリチウム(1.6M/ヘキサン、2.28mmol)を加え、そして該反応混合物を2時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加えた。該溶液をrtまで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせ、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、そして留去した。該粗物質をプレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、TFA塩の実施例239(100mg)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 445. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 2.40 (t, J=6.06 Hz, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 6.29 - 6.38 (m, 1 H), 6.40 - 6.50 (m, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=9.09 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=9.09 Hz, 2 H), 7.63 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9

10

20

30

40

50

.54 (s, 1 H)。

【0307】

実施例240

1 - (2 - (3,4 -ジヒドロ - 2H -ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 5 -イルオキシ)ピリジン - 3 -イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例240は、実施例239について記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(M + H)^+$  = 447。

【0308】

実施例241

1 - (3 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリダジン - 4 -イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア 10

241a. 3 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - クロロピリダジン

耐圧管中、rtで、3,6 -ジクロロピリダジン (3.0 g, 20.3 mmol)、2 - tert - ブチルフェノール (3.09 g, 2.06 mmol)、炭酸カリウム (2.94 g, 22.2 mmol) およびジオキサン (10 mL) の溶液を混合した。反応容器に攪拌バーを備え、窒素で5分間脱気し、封し、そして130 °Cで終夜 (~18時間) 加熱した。該反応混合物を酢酸エチルを用いて抽出し、そして1N NaOHを用いて2回洗浄した。該水性の洗浄物を酢酸エチルを用いて1回抽出し直した。該有機物を合わせて MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (120 g, ISCOシリカゲルカラム、0 ~ 15% 酢酸エチル / ヘキサン、30分の勾配、15%で10分間保持、50 mL / 分) により、白色固体の241a (0.73 g)を得た。 $[M + H]^+$  = 263.2, 265.3 (塩素同位体)。

【0309】

241b. 3 - (2 - tert - ブチル - 6 - クロロフェノキシ) - 4,6 - ジクロロピリダジン

241a (0.73 g, 2.8 mmol) を POCl<sub>3</sub> (5 mL) 中に溶かした。発熱は、該フラスコの有意な加熱によって示された。該反応液を rt まで冷却し、そして塩素ガスを該反応混合物に3時間バブルした。溶媒を真空下で除去した。該残渣をジクロロメタン (15 mL) 中に溶かし、そして水を激しく攪拌しながら滴下した。EtOAc (100 mL) 中へ抽出し、そして水で1回およびブラインで2回洗浄した。有機物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g, ISCOシリカゲルカートリッジ、0%、次いで10% 酢酸エチル / ヘキサン) による精製により、241b (380 mg)を得た。 $[M + H]^+$  = 331.1, 333.2 (塩素同位体パターン)。

【0310】

241c. 4 - アジド - 3 - (2 - tert - ブチル - 6 - クロロフェノキシ) - 6 - クロロピリダジン

DMF (4 mL) 中の241b (380 mg, 1.14 mmol) の溶液に、rtでアジ化ナトリウム (148 mg, 2.28 mmol) を加えた。該反応液を 80 °C まで30分間加熱した。酢酸エチル (50 mL) 中に抽出し、そしてブラインで1回洗浄した。有機物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g, ISCOシリカゲルカートリッジ、0 ~ 15% 酢酸エチル / ヘキサン、40分の勾配、10分間保持、30 mL / 分) により、241c (360 mg)を得た。 $[M + H]^+$  = 338.1。

【0311】

実施例241

THF : MeOH (10 mL, 1 : 2) 中の241c (330 mg, 0.98 mmol) の溶液に、rtで iPr<sub>2</sub>Net (1 mL) および 5% Pd / C (50 mg) を加えた。激しく攪拌しながら、溶媒の穏やかな気泡が観察されるまで、該容器を真空で注意深く排気した。次いで、該反応容器を水素ガス (1気圧) で充填し、そして該反応液を rt で

20

30

40

50

~4時間攪拌した。該反応液をセライトを通してろ過し、そして該パッドをT H F : M e O H (10mL、1:2)を用いて洗浄して、3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリダジン-4-アミンおよび3-(2-tert-ブチル-6-クロロフェノキシ)ピリダジン-4-アミンの分離不可能な混合物を得た。溶媒を乾固するまで除去し、そして該残渣をジクロロメタン(3mL)中に溶かし、そして4-tert-ブチルフェニルイソシアネート(250mg)を加え、そして該反応液をrtで3時間攪拌した。ヘキサン(3mL)を加え、そして該混合物を、フラッシュクロマトグラフィー(40g、AnaLogix RS-40シリカゲルカートリッジ、20%~50%酢酸エチル/ヘキサン、40分間の勾配、10分間の保持、30mL/分)による精製のためにシリカゲルにロードして、実施例241(47mg)([M+H]<sup>+</sup> = 419, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.31 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H), 6.97 (dd, J = 7.48, 1.76, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.38 (dd, J = 17.16, 8.80 Hz, 4H), 7.51 (dd, J = 7.48, 1.76 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 5.72, 1H), 8.65 (d, J = 5.72, 1H)、および1-(3-(2-tert-ブチル-6-クロロフェノキシ)ピリダジン-4-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア(70mg)([M+H]<sup>+</sup> = 453.2 &gt; 455.2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.28 (s, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 6.97 (d, J = 8.8, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.64 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.42 (d, J = 2.64 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 5.72, 1H), 8.60 (d, J = 5.72, 1H))を得た。

## 【0312】

表5中に例示する実施例242~262は、実施例1~4について上記するのと同様に製造した。表6中に例示する実施例263~275は、上記の実験方法に従って同様に製造した。

## 【0313】

実施例276.(E)-1-(2-(4-フルオロスチリル)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア  
276a. 1-(2-ブロモフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

D M F (32mL)中の2-ブロモベンゼンアミン(2.75g、16.7mmol)および1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(3.25g、16.7mmol)の混合物を、23で5日間攪拌した。該溶液を真空下で濃縮し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage<sup>(登録商標)</sup>、シリカ、25%ヘキサン/塩化メチレンの勾配)によって精製して、灰色固体の276a(5.05g、84%)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 376。

## 【0314】

実施例276

テフロン<sup>(登録商標)</sup>キャップを有する1ドラムのバイアルを排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、276a(30mg、0.08mmol)、(E)-4-フルオロスチリルボロン酸(16mg、0.095mmol)、脱気したD M E (1mL)、脱気した2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(80μL、0.16mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(4.5mg、0.004mmol)で満たし、そして該混合物を90で30時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、グラスマイクロファイバーを有する0.45μm PTFEフィルターを通してろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣を、プレパラティブHPLC(溶媒A:10%アセトニトリル-90%水+0.1%TFA;溶媒B:90%アセトニトリル-10%水+0.1%TFA、7分間の勾配内で20%B~100%、カラム:YMCパック C-18 20×100 mm、流速=20mL/分)によって精製して、実施例276(4mg、12%)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 417。

## 【0315】

表6中に例示する実施例277~279は、実施例276に記載するのと同様な方法を用いて製造した。

## 【0316】

10

20

30

40

50

表1中に例示する実施例280～364および実施例367～412は、実施例1～4について上記するのと同様に製造した。

【0317】

実施例365

1-(2-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

365a. 2-ブロモ-3-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)ピリジン

攪拌バーを備えた耐圧容器内のジオキサン(20mL)中の2-フルオロ-3-ニトロピリジン(2.7g、19.0mmol)、2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン(3.4g、19.5mmol)および炭酸カリウム(4.3g、32mmol)の混合物を、100まで終夜(~16時間)加熱した。該反応液をrtまで冷却し、そして該混合物を酢酸エチル(150mL)を有する分液ろうとに移した。該有機抽出物を飽和NaHC<sub>3</sub>(~150mL)を用いて2回洗浄し、そして該洗浄物を酢酸エチルを用いて1回抽出し直した。該有機抽出物を合わせてMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮して黄色固体を得た。酢酸エチルを用いてトリチュレートし、次いで少量部のヘキサンを加えた。固体を集め、そしてヘキサン中の50%酢酸エチルの少量部を用いてすすいで、365a(4.8g)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 298.0。

【0318】

365b. 2-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-アミン

窒素下、365a(4.66g、15.6mmol)をメタノール(50mL)および酢酸(15mL)中に溶かした。鉄粉(6.4g)および大きな攪拌バーを加えた。該反応容器に還流冷却器を備え、次いで該反応液を80まで2時間加熱した。該反応液をrtまで冷却し、セライトのパッドを通してろ過し、そして該パッドをメタノールを用いて十分に洗浄した。溶媒を真空下で除去した。該残渣をジクロロメタン中に溶かし、固体を除去し、そして最少量のジクロロメタンを用いてすすぎ、そして固体を廃棄した。溶媒を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶かし、そして2回水洗した。水性洗浄物を酢酸エチルを用いて1回抽出し直した。該有機物を合わせてMgSO<sub>4</sub>を乾燥して、ろ過し、そして365b(4.2g)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 266 & 268(臭素同位体パターン)。

【0319】

365c. 1-(2-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

ジクロロメタン(3mL)中の365b(496mg、1.86mmol)の溶液にrtで、4-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート(416mg、2.05mmol)を加えた。該反応液をrtで終夜攪拌した。該反応液をヘキサン(~3mL)で希釈し、そして該混合物を、フラッシュクロマトグラフィー(40g Analogix、ヘキサン中の0~40%酢酸エチルの勾配を45分間、5分間保持、40mL/分)のためにシリカゲルカラートリッジにロードして、365c(656mg)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 469 & 471(臭素同位体パターン)。

【0320】

実施例365

365c(70mg、0.150mmol)、シクロペンテニルボロン酸(21mg、0.185mmol)、炭酸ナトリウム(60mg)、トルエン(1mL)、メタノール(0.25mL)の混合物を、窒素を用いて10分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5mg)を加え、そして該反応液を窒素を用いて更に5分間脱気した。該反応液をキャップし、そして80で終夜加熱した。酢酸エチル(2mL)を加え、該反応液をろ過し、そして濃縮した。プレパHPLC(28mm×100mm C18, 20~100% B溶媒、10分間勾配、2分間保持、25mL/分、A溶媒 = 10% MeOH / 水 + 0.1% TFA、B溶媒 = 90% MeOH / 水 + 0.1% TFA)による精製により、標題化合物(~10mg)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 457.1。

10

20

30

40

50

## 【0321】

## 実施例366

1 - (2 - (2 - シクロペンチルピリジン - 3 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

メタノール(2 mL)中の実施例365(~5 mg)の溶液に、5%Pd/Cを加えた。溶媒が静かに気泡を発生するまで、弱い真空中で該容器を排気した。次いで、水素ガスを加え、そして溶液に5分間バブルした。次いで、該反応液を水素下で30分間攪拌した。そのものをセライトを通し、そしてTHF:メタノール(1:1、2×10 mL)を用いてすすいだ。溶媒を除去した。プレパHPLC(20mm×100 mm C18、20~100% B溶媒、10分間勾配、2分間保持、20 mL/分、A溶媒=10%MeOH/水+0.1%TFA、B溶媒=90%MeOH/水+0.1%TFA)による精製により、標題化合物(4.5 mg)を得た。 $(M+H)^+$  = 459.1。 10

## 【0322】

## 実施例413

1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 - {2 - [2, 4, 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] - フエノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - ウレア

413a. 2 - [2, 4, 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] - フエノール

2, 2, 2 - トリフルオロエタノール(3 mL)中の2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フエノール(60 mg、0.39 mmol)の混合物を、p-TsOH(1 mg)を用いてrtで処理し、そして30で3時間攪拌した。次いで、該混合物を酢酸ナトリウム(2 mg)を用いて処理し、そして溶媒を減圧下で除去した。該残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中のトルエン勾配(50~52%))を使用)によって精製して、白色固体の413a(42 mg、40%収率)を得た。 $(M-H)^+$  = 267.  $^1H$  NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.19(s, 3 H), 1.45(s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.10 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 2.60 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.94 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 8.15 (s(br), 1H)。 20

## 【0323】

413b. 3 - ニトロ - 2 - [2 - (2, 4, 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) - フエノキシ] - ピリジン:

413bは、実施例2aについて記載する方法に従って、413aおよび2 - クロロ - 3 - ニトロピリジンから製造した。 $(M+H)^+$  = 391.  $^1H$  NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.85 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.11 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.11-7.13 (m, 2 H), 7.15-7.18 (m, 2 H), 7.20-7.26 (m, 3 H), 7.57 (m, 1H), 8.40-8.44 (m 2 H)。 30

## 【0324】

413c. 2 - [2 - (2, 4, 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) - フエノキシ] - ピリジン - 3 - イルアミン

酢酸エチル(5.1 mL)中の413b(49 mg、0.12 mmol)の混合物を、10%Pd/C(10 mg)を用いて処理し、そしてH<sub>2</sub>(1気圧)下、35で17時間攪拌した。該混合物を10%Pd/C(10 mg)を用いて再処理し、そしてH<sub>2</sub>(1気圧)下、40で1時間攪拌した。該混合物をグラスマイクロファイバー紙を通してろ過し、そして該ろ液を真空中で濃縮して、413c(35 mg、100%収率)を得た。 $(M+H)^+$  = 361.  $^1H$  NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.87 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.12 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 14.2 Hz, 1 H) 3.92 (s (br), 2 H), 6.87-6.92 (m, 3 H), 6.99-7.08 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 7.13-7.20 (m, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H)。 40

## 【0325】

## 実施例413:

実施例2について記載する方法に従って、413cおよびp - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。 $(M+H)^+$  = 564.  $^1H$  NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0. 50

88 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.03 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1 H), 2.53 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1 H), 6.55 (s(br), 1 H), 6.90-6.97 (m, 3 H), 7.05-7.26 (m, 8 H), 7.37-7.39 (m, 2 H), 7.53 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.53 (m, 1 H)。

## 【0326】

## 実施例414

1 - (2 - (2 - (2 - メチル - 1,3 - ジオキソラン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

1 - (2 - (2 - アセチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア (25 mg、0.057 mmol) を、エチレングリコール (600  $\mu$ L) 中に置き、次いでオルトギ酸トリエチル (11  $\mu$ L、0.64 mmol)、続いてテトラブチルアンモニウムトリプロミド (3 mg、0.0057 mmol) を加え、そして該混合物を 95 度 5 時間加熱した。該反応混合物を 23 度冷却し、メタノールを加え、そしてプレパラティブHPLC (溶媒 A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.05%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  ; 溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.05%  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 、7 分間の勾配内で 20% B ~ 100% を有する ; カラム : YMCパック C-18 20  $\times$  100 mm、流速 = 2.0 mL / 分) によって精製して、実施例414 (10 mg、38%)を得た。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 476$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) ppm 1.67 (3 H, s), 3.52 (2 H, t,  $J=6.82$  Hz), 3.70 - 3.76 (2 H, m), 6.99 (1 H, dd,  $J=7.83$ , 4.80 Hz), 7.14 (1 H, dd,  $J=8.08$ , 1.01 Hz), 7.25 (1 H, td,  $J=7.52$ , 1.14 Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=8.59$  Hz), 7.39 (1 H, td,  $J=7.64$ , 1.64 Hz), 7.53 (1 H, dd,  $J=7.71$ , 1.64 Hz), 7.56 (2 H, d), 7.59 (1 H, dd,  $J=4.80$ , 1.77 Hz), 8.50 (1 H, dd,  $J=7.83$ , 1.77 Hz), 8.61 (1 H, s), 9.64 (1 H, s)。

## 【0327】

## 実施例415 および 実施例416

1 - (2 - (3 - (2 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア、および 1 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

1 - (2 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア (実施例418) (37 mg、0.083 mmol)、およびジ - tert - ブチルジエチルホスホラミダイト (27  $\mu$ L、0.083 mmol) を、THF (1 mL) 中に置き、そしてテトラゾール (17 mg、0.248 mmol) を加えた。該反応が進行しないので、該混合物を 60 度 16 時間加熱した。次いで、該反応混合物を -40 度まで冷却し、そして m - C P B A (36 mg、0.218 mmol) を加え、そして 23 度 16 時間攪拌した。10% 亜硫酸水素ナトリウムの水溶液 (2 mL) を加え、そして 10 分間攪拌した。酢酸エチルを加え、相分離した。該有機層を 10% 亜硫酸水素ナトリウムの水溶液、0.5 N 水酸化ナトリウムを用いて洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣を、プレパラティブHPLC (溶媒 A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.1% TFA ; 溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.1% TFA、7 分間勾配内で 20% B ~ 100% ; カラム : YMCパック C-18 20  $\times$  100 mm、流速 = 2.0 mL / 分) によって精製して、実施例415 (8 mg、16%) および 実施例416 (5 mg、11%) を得た。実施例415:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 498$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) ppm 2.13 (6 H, s), 6.84 - 6.87 (1 H, m), 6.92 (1 H, t,  $J=2.02$  Hz), 7.08 - 7.11 (2 H, m,  $J=5.05$ , 5.05, 2.78 Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=8.59$  Hz), 7.38 (1 H, t,  $J=8.08$  Hz), 7.52 - 7.56 (2 H, m), 7.67 (1 H, dd,  $J=4.67$ , 1.64 Hz), 8.53 (1 H, dd,  $J=7.96$ , 1.64 Hz), 8.68 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.50 (1 H, s)。実施例416:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 430$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) ppm 2.10 (3 H, s), 5.12 - 5.14 (1 H, m,  $J=1.52$  Hz), 5.47 (1 H, s), 7.07 - 7.12 (2 H, m), 7.28 - 7.33 (3 H, m), 7.35 - 7.43 (2 H, m), 7.51 - 7.59 (2 H, m), 7.65 - 7.74 (1 H, m), 8.54 (1 H, dd,  $J=7.83$ , 1.77 Hz), 8.73 (1 H, s), 9.55

(1 H, s)。

【0328】

実施例417

1 - (2 - (2 - (4 - エトキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

417a. 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール  
0 で、ヘキサン中のn - ブチルリチウム(ヘキサン中の1.6 M、4.95 mL、7  
.9 mmol)の溶液を、ジエチルエーテル(10 mL)中の2 - ブロモフェノール(0  
.4 mL、3.45 mmol)の溶液に加えた。該混合物をrtまで昇温させ、2時間攪  
拌し、その後に、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン(448 μL、1.3 mmol  
)の添加のために、そのものを -78 まで冷却した。該混合物を0 で2時間攪拌し、  
そして塩化アンモニウムの飽和溶液(30 mL)を加えた。酢酸エチルを加え、そして該  
分離した水相を酢酸エチル(3×50 mL)を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥  
し(無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相HPLCによって精製  
した。(M - H) = 193。 10

【0329】

417b. 2 - (4 - エトキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フェノール  
p - トルエンスルホン酸(10 mg、0.05 mmol)を、エタノール(3 mL)中の  
417a(60 mg、0.3 mmol)の溶液にrtで加えた。該混合物を室温で16  
時間攪拌し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加えた。該溶媒を減圧下で除去し、  
そして該残渣をジクロロメタン(3×25 mL)を用いて抽出した。該有機相を合わせて  
乾燥し(無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相HPLCによって  
精製した。(M - H) = 222。 20

【0330】

417c. 2 - (2 - (4 - エトキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フェノキ  
シ)ピリジン - 3 - アミン

417cは、2aおよび2bについての方法に従って、417bから製造した。(M + H  
) = 315。 30

【0331】

実施例417

実施例2について製法に従って、417cおよびp - トリフルオロメトキシフェニルイ  
ソシアネートから製造した。(M - H) = 516. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.79  
(t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.12 (m, 4H), 3.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 7.05  
(dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.51 (dd  
, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.67 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dd,  
J = 8.0, 1.7 Hz), 8.60 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。 30

【0332】

実施例418

1 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) -  
3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア 40

実施例418は、実施例132について記載するのと同様な方法を用いて製造した。(M  
+H)<sup>+</sup> = 474。

【0333】

表2中に例示する実施例419～503は、実施例86および46～52についての上  
記の実験方法に従って同様に製造した。表3中の実施例504～580は、実施例56～  
63および76～77について記載する方法に従って、同様に製造した。

【0334】

実施例581

1 - (6 - シアノ - 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3  
- イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア 50

## 5 8 1 a . 2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノール

4 1 7 b について記載する方法に従って、2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル)フェノール (J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 771)、p - トルエンスルホン酸、およびエタノールから製造した。

## 【0 3 3 5】

## 5 8 1 b . 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

2 a および 2 b についての方法に従って、5 8 1 a から製造した。

## 【0 3 3 6】

## 5 8 1 c . 6 - ブロモ - 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミン 10

反応式 5 に記載する方法を用いて、製造した。( $M - EtO$ ) = 305,307。

## 【0 3 3 7】

## 5 8 1 d . 5 - アミノ - 6 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピコリノニトリル :

反応式 5 に記載する方法を用いて、製造した。( $M - H$ ) = 296。

## 【0 3 3 8】

## 実施例 5 8 1 :

実施例 2 について記載する方法に従って、5 8 1 d および p - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。( $M - H$ ) = 499.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.75 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 3.18 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.20 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.58 (m, 4H), 7.73 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.70 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。 20

## 【0 3 3 9】

## 実施例 5 8 2 .

## 1 - (6 - ブロモ - 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 5 8 2 は、実施例 2 について記載する方法に従って、6 - ブロモ - 2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミンおよび p - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。( $M - EtO$ ) = 508, 510.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.82 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 3.21 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 6H), 7.56 (m, 4H), 8.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。 30

## 【0 3 4 0】

表 4 中に例示する実施例 5 8 3 ~ 5 9 4 は、実施例 8 4 ~ 8 5 について記載するのと同様に製造した。表 5 中に例示する実施例 5 9 5 ~ 6 1 2 と実施例 6 1 4 ~ 6 1 6、表 6 中に例示する実施例 6 1 7 ~ 6 2 4 、表 1 中に例示する実施例 6 2 5 、および表 3 中に例示する実施例 6 2 6 ~ 6 2 7 を、実施例 1 ~ 4 について上記するのと同様に製造した。

## 【0 3 4 1】

## 実施例 6 2 8

## 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (1 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ)エチル)フェニル)ウレア 40

1 - (4 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア (213a) (20.2 mg) を、乾燥トルエン (2 mL) 中に溶解した。R (+) - メチルベンジルアミン (12.1 mg, 0.1 mmol, 2 当量) および T E A (10.1  $\mu$  L, 0.072 mmol, 1.44 当量) を加えた。次いで、この混合物に、トルエン中の TiCl<sub>4</sub> (IV) (1 M 溶液) (28  $\mu$  L, 0.56 当量) を加え、その結果、該反応混合物の温度を 60 以下に保った。該混合物を r t で終夜攪拌した。AcOEt (2 mL) を加え、そして該混合物を 1 N NaOH 溶液 (2 × 2 mL) を用いて洗浄した。該有機層を MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして濃縮して油状物 (4 50

1.5 mg)を得た。該粗シップ塩基を、いずれの精製することなく、MeOH (3 mL)と混合し、そしてラネーNiの存在下で還元し、プレパラティブHPLC (B法)を用いて更に精製後に、目的の実施例628を得た。 $C_{32}H_{36}N_4O_2$  [M+H]<sup>+</sup> 509.32 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.40 (s, 9H); 1.59 (d, J=6.6 Hz, 6H); 4.0-4.11 (m, 2 H); 6.87 (dd, J=7.9 Hz および J=1.3 Hz, 1H); 7.09 (q, J=7.9 Hz および J=4.8 Hz, 1 H), 7.15-7.26 (m, 4 H), 7.3-7.35 (m, 2 H), 7.45-7.53 (m, 4 H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J=4.8 Hz および J=1.76 Hz, 1 H); 8.58 (dd, J=8.1 Hz および J=1.5 Hz, 1H)。

### 【0342】

実施例213または実施例628中の方法に従って、そして適当な求核体を用いて、表2中に例示する実施例214～216および218～221を製造し、そして公知のエナンチオマー分離方法に従って分割した。 10

### 【0343】

#### 実施例214A

(S)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-(メチル(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)エチル)フェニル)ウレア

#### 実施例214B

(R)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-(メチル(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)エチル)フェニル)ウレア

### 【0344】

#### 実施例629

1-(2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

629a. 2-(2-(ヒドロキシメチル)-6-(メトキシメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール

THF (20 mL) 中の 7-(メトキシメトキシ)イソベンゾフラン-1 (3 H)-オン (Tetrahedron 2003, 59, 3201-3217) (1 g, 5.15 mmol) を -78 で攪拌した。メチルマグネシウムプロミド (Et<sub>2</sub>O 中の 3.0 M, 6.9 mL, 20.5 mmol) を加え、そして混合物を rt まで昇温させ、30 分間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液を rt まで昇温し、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして留去した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (25～50% 酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製して、目的の物質 (160 mg)を得た。 20

### 【0345】

629b. 3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-オール

CCl<sub>4</sub> (2 mL) 中の 629a (160 mg, 0.71 mmol)、トリフェニルホスフィン (185 mg, 0.71 mmol) の混合物を、80 で 6 時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製して、目的の物質 (65 mg)を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 163。 30

### 【0346】

629c. 2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)-3-ニトロピリジン

DMF (4 mL) 中の 629b (65 mg, 0.4 mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン (94 mg, 0.6 mmol) および炭酸セシウム (195 mg, 0.6 mmol) の混合物を、80 で 2 時間攪拌した。該混合物を、プレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、目的の物質 (115 mg)を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 287。 40

### 【0347】

629d. 2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-アミン

エタノール (10 mL) 中の 629c (115 mg, 0.4 mmol)、亜鉛 (261 mg) 50

m g、4 mmol)、および塩化アンモニウム(214 mg、4 mmol)の混合物を、2時間還流するまで加熱した。該溶液をセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。粗物質を、次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 257$ 。

## 【0348】

## 実施例629

THF(5 mL)中の629d(103 mg、0.4 mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(90  $\mu$ L、0.6 mmol)の混合物を、rtで72時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製した(132 mg)。 $(M+H)^+ = 460$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $D_6$ ) ppm 1.35 (s, 6 H), 5.00 (s, 2 H), 6.98 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H), 7.07 (dd,  $J=7.96, 4.93$  Hz, 1 H), 7.14 (d,  $J=7.07$  Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m,  $J=8.08, 7.83, 7.71, 7.71$  Hz, 3 H), 7.52 - 7.58 (m, 3 H), 7.66 (dd,  $J=4.80, 1.52$  Hz, 1 H), 8.54 (dd,  $J=7.83, 1.52$  Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H)。 10

## 【0349】

## 実施例630

2-フルオロ-6-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸メチル

630a. 2-フルオロ-6-ヒドロキシ安息香酸メチル  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)中の2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)安息香酸メチル(European Journal of Organic Chemistry 2001, 15, 2911-2915)(0.92 g、4.29 mmol)およびプロモトリメチルシラン(567  $\mu$ L、4.29 mmol)の混合物を、20で5日間攪拌した。プロモトリメチルシラン(567  $\mu$ L、4.29 mmol)を再び加え、そして攪拌を18時間続けた。ヨードトリメチルシラン(700  $\mu$ L、4.29 mmol)を加え、そして攪拌を2時間続けた。メタノール(20 mL)および1N クエン酸溶液を加え、そして該反応混合物を1時間攪拌した。該反応混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、そして留去して目的の物質(780 mg)を得た。 20

## 【0350】

630b. 2-フルオロ-6-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)安息香酸メチル  
DMF(10 mL)中の630a(714 mg、4.2 mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン(1.09 g、6.9 mmol)および炭酸セシウム(2.25 g、6.9 mmol)の混合物を、80で2時間攪拌した。水を加え、そして該混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、そして真空下で留去して最終生成物を得た。該粗物質を、次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 293$ 。 30

## 【0351】

630c. 2-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)-6-フルオロ安息香酸メチル  
エタノール(20 mL)中の630b(1.22 g、4.2 mmol)、亜鉛(2.74 g、4.2 mmol)、および塩化アンモニウム(2.24 g、4.2 mmol)の混合物を、2時間還流するまで加熱した。該溶液をセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。粗物質を、次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 263$ 。 40

## 【0352】

## 実施例630

THF(20 mL)中の630c(1.1 g、4.2 mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(1.04 mL、6.9 mmol)の混合物を、rtで72時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(20~40%酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製した(1.1 g)。 $(M+H)^+ = 466$ .  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $D_6$ ) ppm 3.57 (s, 3 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.22 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H), 7.29 (td,  $J=8.84, 5.05$  Hz, 3 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 8.54 (dd,  $J=7.96, 1.64$  Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

## 【0353】

## 実施例 6 3 1

1 - (2 - (2 - アセチル - 3 - フルオロフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

2 - フルオロ - 6 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル (250 mg, 0.54 mmol) を THF (10 mL) 中に希釈し、そして -78 ℃ まで冷却した。メチルマグネシウムプロミド (Et<sub>2</sub>O 中の 3.0 M, 1.07 mL, 3.22 mmol) を加え、そして該混合物を -78 ℃ まで昇温し、18 時間搅拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして搅拌を 30 分間続けた。該溶液を、セライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして酢酸エチルを用いて洗浄した。該有機相を留去し、そして粗物質をプレパラティブ HPLC を用いて精製して、目的の物質 (20 mg) を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 450. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン) 10 ppm 2.33 - 2.40 (m, J=1.77 Hz, 3 H), 7.07 - 7.18 (m, 3 H), 7.27 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.56 (td, J=8.34, 6.57 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 8.20 (s, 1 H), 8.67 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H)。

## 【0354】

## 実施例 6 3 2

1 - (2 - (2 - (シクロヘキシルメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア 20  
1 - (2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア (238 f, 15 mg, 0.034 mmol)、シクロヘキサンカルボキサルデヒド (38 mg, 0.034 mmol)、酢酸 (50 μL) の混合物を、NMP (0.75 mL) およびオルトギ酸トリメチル (0.5 mL) に加え、そして -78 ℃ で 2.5 時間搅拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素 (36 mg) を加え、そして搅拌を 18 時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液 (50 容量%、0.5 mL) を加え、そして反応混合物を、プレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、目的の物質 (5.4 mg) を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 541. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) 30 ppm 1.6-1.9 (m, 10 H), 2.32 (m, 1 H), 3.04-3.06 (m, 2 H), 3.66-3.75 (m, 2 H), 4.31-4.43 (m, 2 H), 4.60-4.70 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.39 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=9.09 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=4.80, 1.76 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=7.84 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

## 【0355】

## 実施例 6 3 3

1 - (2 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

633a. (4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)(フェニル)メタノン

THF (20 mL) 中の 1 - ヨード - 2 - (メトキシメトキシ)ベンゼン (Tetrahedron Asymmetry 1999, 10(6), 1069-1078) (2 g, 7.6 mmol) を、0 ℃ まで冷却した。イソプロピルマグネシウムプロミド (Et<sub>2</sub>O 中の 2.0 M, 3.8 mL, 7.6 mmol) を加え、そして混合物を 0 ℃ で 30 分間搅拌し、-78 ℃ まで冷却した。THF (10 mL) 中の 1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - オン (1.7 g, 8.36 mmol) の溶液を加え、そして搅拌を 30 分間続けた。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液を -78 ℃ まで昇温し、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして留去した。該粗生成物を次の工程に直接に使用した (2.43 g)。 (M+H)<sup>+</sup> = 342, (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> = 324。 40

## 【0356】

633b. (4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペリジン - 1 - イル)(フェニル)メタノン

トリフルオロ酢酸 (10 mL) 中の 633a (2.43 g, 7.1 mmol)、トリエチルシラン (3.4 mL, 21.3 mmol) の混合物を、60 ℃ で 3 時間搅拌した。該 50

混合物を一部留去し、そしてシリカゲルパッド(100%ヘキサン~100%酢酸エチル)を用いて精製した。該酢酸エチル部を留去し、そして生成物をMeOH(20mL)および4N HCl(2mL)中に希釈し、そして3日間攪拌した。得られた固体をろ過によって集め、そして風乾して目的の物質(340mg)を得た。 $(M+H)^+ = 282$ 。

## 【0357】

633c. (4-(2-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(フェニル)メタノン

DMF(10mL)中の633b(340mg、1.2mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン(313mg、1.97mmol)および炭酸セシウム(642mg、1.97mmol)の混合物を、20で18時間攪拌した。該混合物をシリカゲルのパッド(酢酸エチルを使用)を通して直接にろ過した。該粗生成物を次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 404$ 。

## 【0358】

633d. (4-(2-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(フェニル)メタノン

エタノール(20mL)中の633c(528mg、1.31mmol)、亜鉛(856mg、13.1mmol)、および塩化アンモニウム(700mg、13.1mmol)の混合物を、還流するまで2時間加熱した。該溶液をセライト<sup>(登録商標)</sup>のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質を次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 374$ 。

## 【0359】

実施例633

DMF(10mL)中の633d(489mg、1.31mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(257μL、1.7mmol)の混合物を、rtで2時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製した(550mg)。 $(M+H)^+ = 577$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.63(s, 2H), 1.73-1.81(m, 1H), 2.92-3.03(m, 2H), 3.39-3.50(m, 2H), 3.53-3.59(m, 1H), 4.49-4.61(m, 1H), 7.01-7.09(m, 2H), 7.21-7.32(m, 5H), 7.33-7.42(m, 5H), 7.46(dd, J=7.33, 2.02Hz, 1H), 7.51-7.59(m, 3H), 7.64(dd, J=4.80, 1.77Hz, 1H), 8.53(dd, J=7.96, 1.64Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 9.55(s, 1H)。

## 【0360】

実施例634

1-(2-(2-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

634a. 1-(2-(ピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例633(500mg、0.87mmol)をTHF(10mL)中に希釈し、そして-78まで冷却した。n-ブチルリチウム(1.6M/ヘキサン、2.7mL、4.33mmol)を加え、そして該反応混合物を15分間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液をrtまで昇温し、酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質を、固相抽出(SCX樹脂)(300mg)を用いて直接に精製した。 $(M+H)^+ = 473$ 。

## 【0361】

実施例634

634a(20mg、0.042mmol)、トリメチルアセトアルデヒド(49μL、0.42mmol)、酢酸(50μL)を、NMP(0.75mL)およびオルトギ酸トリメチル(0.5mL)に加え、そしてrtで2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素(44mg)を加え、そして攪拌を18時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液(50容量%、0.5mL)を加え、そして反応混合物をプレパラティブHPLCを用いて

10

20

30

40

50

直接に精製して、目的の物質 (15 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 543$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.98 - 1.03 (m, 9 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 2.09 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 2.91 (d, J=4.04 Hz, 2 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 3.07 - 3.16 (m, 2 H), 3.20 (s, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.64 - 7.68 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.54 (dt, J=7.89, 1.99 Hz, 1 H), 8.72 - 8.80 (m, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

## 【0362】

## 実施例 635

1 - (2 - (2 - (4 - メトキシベンジル)イソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

10

635a. 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - ヒドロキシイソインドリン - 1,3 - ジオ

ン  
トルエン (20 mL) 中の 4 - ヒドロキシイソベンゾフラン - 1,3 - ジオン (1 g, 6.09 mmol)、4 - メトキシベンジルアミン (1.45 mL, 12.18 mmol) の混合物を、ディーン - スターク装置中で還流下、18 時間攪拌した。該混合物を冷却し、そして得られる固体をろ過によって集め、そして風乾した (1.33 g)。 $(M+H)^+ = 282$ 。

## 【0363】

635b. 2 - (4 - メトキシベンジル)イソインドリン - 4 - オール

THF (20 mL) 中の 635a (1.33 g, 4.70 mmol)、水素化アルミニウムリチウム (713 mg, 18.8 mmol) の混合物を、rt で 18 時間攪拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして混合物を 30 分間攪拌した。該反応混合物をセライト<sup>(登録商標)</sup>のパッドを用いてろ過し、そして酢酸エチルを用いて洗浄した。該有機相を留去し、そして得られた該粗物質を次の工程に直接に使用した (686 mg)。 $(M+H)^+ = 256$ 。

## 【0364】

635c. 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ)イソインドリン

DMF (10 mL) 中の 635b (686 mg, 2.69 mmol)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (853 mg, 5.38 mmol) および炭酸セシウム (853 mg, 8.07 mmol) の混合物を、80 で 3 時間攪拌した。水を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。該有機相を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去して粗生成物 (260 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 378$ 。

## 【0365】

635d. 2 - (2 - (4 - メトキシベンジル)イソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - アミン

エタノール (20 mL) 中の 635c (260 mg, 0.69 mmol)、亜鉛 (451 mg, 6.9 mmol) および塩化アンモニウム (369 mg, 6.9 mmol) の混合物を、還流するまで 2 時間加熱した。該溶液をセライト<sup>(登録商標)</sup>のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質を次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 348$ 。

## 【0366】

## 実施例 635

THF (10 mL) 中の 635d (240 mg, 0.69 mmol)、1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (157  $\mu$ L, 1.04 mmol) の混合物を、rt で 2 時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブ HPLC を用いて精製した (164 mg)。 $(M+H)^+ = 551$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 3.67 - 3.78 (m, 4 H), 4.39 (s, 2 H), 6.84 - 6.94 (m, 1 H), 7.00 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.31 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 3 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.70 (dd, J=4.

50

80, 1.52 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

【0367】

実施例636

1-(2-(2-ネオペンチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

636a. 1-(2-(イソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中の実施例635 (144 mg, 0.26 mmol)、クロロギ酸1-クロロエチル (700 μL, 6.5 mmol) の混合物を、18時間還流した。MeOHを加え、そして還流を2時間続けた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、そして該混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。該有機相を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去した。該粗物質をプレパラティブHPLCを用いて精製した (41 mg)。 (M+H)<sup>+</sup> = 431。

【0368】

実施例636

実施例636a (15 mg, 0.035 mmol)、トリメトキシアセトアルデヒド (38 μL, 0.35 mmol)、酢酸 (50 μL) を、NMP (0.75 mL) およびオルトギ酸トリメチル (0.5 mL) に加え、そして rt で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素 (35 mg) を加え、そして攪拌を18時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液 (50容量%、0.5 mL) を加え、そして反応混合物をプレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、目的の物質 (9.4 mg) を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 501. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 0.85 - 0.94 (m, 9 H), 2.44 - 2.55 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 4.10 - 4.19 (m, 2 H), 6.96 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.21 - 7.29 (m, 3 H), 7.62 - 7.69 (m, 3 H), 8.26 (s, 1 H), 8.67 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H)。

【0369】

実施例637

1-(2-(2-ネオペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

637a. 2-ブロモ-5-メトキシフェネチルカルバミン酸tert-ブチル

THF (100 mL) 中の2-(3-メトキシフェニル)エタンアミン (10 g, 66.13 mmol) および二炭酸ジtert-ブチル (14.4 g, 66.13 mmol) の混合物を、rt で2時間攪拌した。該反応混合物を留去し、そして該粗物質をアセトン (150 mL) 中に希釈し、0まで冷却した。N-ブロモスクシンイミド (11.77 g, 66.13 mmol) を加え、そして該反応混合物を2時間攪拌した。該反応混合物をいくらか留去し、沈降物が得られるまでヘキサンを加えた。該溶液を0まで30分間冷却し、そして該固体をろ過によって除去した。該有機相を留去して、目的の物質 (23.33 g) を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 330, 332 (臭素パターン)。

【0370】

637b. 3-(2-アミノエチル)-4-ブロモフェノール臭化水素塩

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中の637a (10 g, 30.3 mmol) を -78 で攪拌した。三臭化ホウ素 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の1.0 M, 60.6 mL, 60.6 mmol) を加え、そして混合物を rt まで昇温し、30分間攪拌した。水を加え、そして得られた固体をろ過によって単離し、真空下で乾燥した (13.2 g、水を含む)。 (M+H)<sup>+</sup> = 216, 218 (臭素パターン)。

【0371】

637c. 5-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-オール

0.05 N HCl (13 mL) 中の637b (2.5 g, 8.42 mmol) およびパラホルムアルデヒド (37% w t / v, 1.19 mL) の混合物を、90 で2時間攪

10

20

30

40

50

拌した。該反応混合物を 20 まで冷却した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加え、そして得られた固体をろ過によって単離し、真空下で乾燥した (1.02 g)。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 28, 230 (臭素パターン)。

【0372】

637d. 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-オール

T H F (25 mL) 中の 637c (680 mg, 2.98 mmol) を -78 で攪拌した。tert-ブチルリチウム (ペンタン中の 1.7 M, 7 mL, 11.9 mmol) を加え、そして混合物を 30 分間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加え、該溶液を r t まで昇温し、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機物を合わせ、MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質を精製し、次の工程に直接に使用した (220 mg)。

【0373】

637e. (8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

637d (220 mg, 1.48 mmol)、塩化ベンゾイル (343  $\mu$ L, 2.96 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (323  $\mu$ L, 2.96 mmol) の混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に加え、そして混合物を r t で 3 時間攪拌した。該混合物を真空下で留去し、そしてエタノール / 水 (2/1, 20 mL) 中に希釈した。水酸化リチウムモノ水和物 (1.5 g, 30 mmol) を加え、そして混合物を 18 時間攪拌した。該混合物を EtOAc 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去して、粗生成物を得た (480 mg)。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 254。

【0374】

637f. (8-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

D M F (10 mL) 中の (8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン (374 mg, 1.48 mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン (235 mg, 1.48 mmol)、および炭酸セシウム (482 mg, 1.48 mmol) の混合物を、20 で 18 時間攪拌した。水を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。該有機相を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして留去して粗生成物を得た。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 376。

【0375】

637g. (8-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

エタノール (30 mL) 中の 637f (556 mg, 1.48 mmol)、亜鉛 (96 mg, 14.8 mmol) および塩化アンモニウム (792 mg, 14.8 mmol) の混合物を、還流まで 2 時間加熱した。該溶液をセライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質を、次の工程に直接に使用した。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 257。

【0376】

637h. 1-(2-(2-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

T H F (10 mL) 中の 637g (511 mg, 1.48 mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (335  $\mu$ L, 2.22 mmol) の混合物を、r t で 18 時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブ HPLC を用いて精製した (120 mg)。( $M+H$ )<sup>+</sup> = 549。

【0377】

637i. 1-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イ)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

637h (100 mg, 0.18 mmol) を T H F (5 mL) 中に希釈し、そして -78 まで冷却した。n-ブチルリチウム (1.6 M / ヘキサン、563  $\mu$ L, 0.9 m

m o 1 ) を加え、そして該反応混合物を 2 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加えた。該溶液を r t まで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして留去した。該粗物質をプレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、TFA 塩の最終生成物 (7.9 mg) を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 445。

## 【0378】

## 実施例 637

637i (7.9 mg、0.018 mmol)、トリメチルアセトアルデヒド (19 μL、0.18 mmol)、酢酸 (50 μL) を、NMP (0.75 mL) およびオルトヨ酸トリメチル (0.5 mL) に加え、そして r t で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素 (9.3 mg) を加え、そして攪拌を 18 時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液 (50 容量%、0.5 mL) を加え、そして反応混合物をプレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、目的の物質 (2.9 mg) を得た。 (M+H)<sup>+</sup> = 515. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 1.22 - 1.28 (m, 9 H), 3.05 (s, 6 H), 3.41 (s, 2 H), 6.66 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 4 H), 7.60 (ddd, J=9.35, 2.78, 2.53 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J=4.67, 1.64 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.78 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

## 【0379】

## 実施例 638

1 - (2 - (3 - tert - ブチル - 2 - メトキシイソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

## 638a. 3 - (メトキシメトキシ)安息香酸

3 - ヒドロキシ安息香酸エチル (25 g、150.4 mmol) を THF (250 mL) に加え、そして 0 まで冷却した。水素化ナトリウム (鉛油中 60%、6.6 g、165.5 mmol) を数回に分けて加えた。メトキシメチルエーテル (11.5 mL、150.4 mmol) を該溶液に加え、そして該反応混合物を 20 で 18 時間攪拌した。該溶媒を真空下で留去し、そして EtOH (250 mL)、水 (250 mL) および水酸化リチウムモノ水和物 (25.2 g、0.6 mol) を加えた。該反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。該反応混合物を酢酸エチルを用いて 2 回洗浄した。該水相を 4 N HCl を用いて酸性とし、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。該有機相を合わせて、MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして留去して目的の物質 (22 g) を得た。

## 【0380】

## 638b. N - メトキシ - 3 - (メトキシメトキシ)ベンズアミド

638a (5 g、27.4 mmol) を、20 で CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) および DMF (0.5 mL) に加えた。塩化オキサリル (2.35 mL、27.4 mmol) を加え、そして反応混合物を 20 で 30 分間攪拌した。メトキシアミン塩酸塩 (2.30 g、27.4 mmol) を加え、そして該反応混合物を 1 時間攪拌した。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液を用いて洗浄し、続いて炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄した。該有機相を MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (50 ~ 100% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製した (1.67 g)。

## 【0381】

## 638c. 3 - tert - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 4 - (メトキシメトキシ)イソインドリン - 1 - オン

THF (20 mL) 中の 638b (1 g、4.73 mmol) を 0 で攪拌した。n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6 M、5.91 mL、9.46 mmol) を加え、そして混合物を 1 時間攪拌した。トリメチルアセチルクロリド (593 μL、4.73 mmol) を加え、そして攪拌を 30 分間続けた。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液を r t まで昇温させ、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質を次の工程に直接に使用した (4.10 mg)。

10

20

30

40

50

## 【0382】

638d. 3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシイソインドリン-1-オン

トリフルオロ酢酸(5mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の638c(410mg, 1.39mmol)、およびトリエチルシラン(443μL, 2.77mmol)の混合物を、20で18時間攪拌した。該溶液を真空下で留去し、そして該粗物質を次の工程に直接に使用した。

## 【0383】

638e. 3-tert-ブチル-2-メトキシイソインドリン-4-オール

THF(10mL)中の638d(327mg, 1.39mmol)、水素化アルミニウムリチウム(158mg, 4.17mmol)の混合物を、rtで18時間攪拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして混合物を30分間攪拌した。該反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして酢酸エチルを用いて洗浄した。該有機層を留去し、そして該粗生成物をプレパラティブHPLCを用いて精製した(140mg)。(M+H)<sup>+</sup> = 222。

## 【0384】

638f. 2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)-3-ニトロピリジン

DMF(4mL)中の638e(140mg, 0.63mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン(150mg, 0.95mmol)および炭酸セシウム(615mg, 1.82mmol)の混合物を、60で2時間攪拌した。該混合物をプレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、目的の物質(136mg)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 344。

## 【0385】

638g. 2-(3-tert-ブチル-2-メトキシイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-アミン:

エタノール(20mL)中の638f(136mg, 0.4mmol)、亜鉛(261mg, 4mmol)および塩化アンモニウム(214mg, 4mmol)の混合物を、還流まで2時間加熱した。該溶液を冷却し、セライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質をプレパラティブHPLCを用いて精製した(100mg)。(M+H)<sup>+</sup> = 314。

## 【0386】

実施例638

THF(10mL)中の638f(100mg, 0.32mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(72μL, 0.48mmol)の混合物を、還流下で2時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製した(32mg)。(M+H)<sup>+</sup> = 517. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.84 (s, 9 H), 3.45 (s, 3 H), 4.16 (d, J=17.68 Hz, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.41 (d, J=17.68 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, J=8.34, 8.34 Hz, 3 H), 7.56 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.70 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H)。

## 【0387】

実施例639

1-(2-(3-tert-ブチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

エタノール(5mL)中の実施例638(24mg, 0.046mmol)、亜鉛(30mg, 0.46mmol)および塩化アンモニウム(25mg, 0.46mmol)の混合物を、還流まで6時間加熱した。該溶液をセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質をプレパラティブHPLC(7mg)を用いて精製した。(M+H)<sup>+</sup> = 487. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.97 (s, 9 H), 4.54 - 4.

10

20

30

40

50

66 (m, 3 H), 7.14 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, J=7.83, 7.83 Hz, 3 H), 7.47 - 7.58 (m, 3 H), 7.63 - 7.73 (m, 1 H), 8.51 (dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H), 8.64 (s, 2 H), 9.56 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H)。

## 【0388】

## 実施例640

1 - (2 - (3 - (4 - ヒドロキシヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例640は、表1中の実施例137について記載する方法に従って、3 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸エチルを用いて、製造した。 $(M+H)^+ = 500$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.51 (m, 4 H), 4.95 (m, 4H), 5.66 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz), 7.09 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

## 【0389】

## 実施例641

3 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸エチル

実施例641は、153bについて記載する方法に従って、3 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸エチル(これは、実施例2について記載する方法に従って製造する)を用いて製造した。 $(M+H)^+ = 462$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

## 【0390】

## 実施例642

1 - (2 - (3 - (4 - メトキシヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

乾燥メタノール(15 mL)中の実施例640(120 mg, 0.24 mmol)の溶液に、濃硫酸(2 mL)をrtで加えた。該混合物を100まで72時間加熱し、そしてrtまで冷却した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液をゆっくり加え、そして該混合物をジクロロメタンを用いて抽出した。留去により残渣を得て、このものを逆相プレパラティブHPLCによって精製した。 $(M+H)^+ = 514$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.62 (m, 4 H), 3.08 (s, 3H), 5.03 (m, 4H), 5.55 (m, 2H), 7.31 (m, 7H), 7.57 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.70 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

## 【0391】

## 実施例643

1 - (2 - (3 - シクロペンチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

643a. 1 - (2 - (3 - (1 - ヒドロキシシクロペニタ - 3 - エニル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

ジクロロメタン(70 mL)中の実施例640(125 mg, 0.25 mmol)およびグラブスの第2世代触媒(0.6 mg)の混合物を、rtで16時間攪拌した。更なるグラブスの第2世代触媒(1.0 mg)を加え、そして該混合物をrtで更に17時間攪拌した。減圧下で留去することにより、残渣を得て、このものをろ過し、そして逆相プレパラティブHPLCを用いて精製した。 $(M+H)^+ = 472$ 。

## 【0392】

## 実施例643

酢酸エチル中の643a(14 mg, 0.03 mmol)および10%パラジウム/木

10

20

30

40

50

炭 (8 mg) の混合物を、水素 (1 気圧) 下、16 時間攪拌した。該混合物をセライト (登録商標) を通してろ過し、そして留去した。該残渣を逆相プレパラティブ HPLC によって精製した。 $(M+H)^+ = 458$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.65 (m, 6 H), 2.01 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 6.98 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.57 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.70 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

## 【0393】

## 実施例 644

1 - (2 - (2 - (1, 2 -ジメトキシプロパン - 2 -イル)フェノキシ)ピリジン - 3 -イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

10

644a. 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシプロパン - 2 -イル)フェノールを、417a について記載する方法に従って、2 - ブロモフェノール (400  $\mu$  L, 3.4 mmol) およびヘキサン中の n - ブチルリチウム (1.6 M, 5.0 mL, 7.9 mmol) およびメトキシアセトン (412  $\mu$  L, 4.48 mmol) を用いて製造した。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.64 (s, 3H), 3.45 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 9.22 (s, 1H)。

## 【0394】

644b. 2 - (1, 2 -ジメトキシプロパン - 2 -イル)フェノールを、157a について記載する方法に従って、644a (230 mg, 1.26 mmol)、p - TsOH (6 mg)、およびプロパノールの代わりにメタノール (8 mL) を用いて製造した。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.70 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 8.69 (s, 1H)。

20

## 【0395】

644c. 2 - (2 - (1, 2 -ジメトキシプロパン - 2 -イル)フェノキシ) - 3 - ニトロピリジンを、644b (43 mg, 0.20 mmol) および 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (44 mg, 0.28 mmol) から、2a 中に記載する通り、製造した。 $(MH^+ - MeOH) = 287$ 。

30

## 【0396】

644d. 2 - (2 - (1, 2 -ジメトキシプロパン - 2 -イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミンを、メタノール - 酢酸エチル (1 : 1) 中、62c に記載する通りに、644c (50 mg, 0.15 mmol)、亜鉛末 (200 mg, 3.0 mmol)、および塩化アンモニウム (166 mg, 3.0 mmol) から製造した。 $(M+H)^+ = 289$ 。

## 【0397】

実施例 644 は、実施例 2 について記載する方法に従って、644d (45 mg, 0.15 mmol) および 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (30  $\mu$  L, 0.20 mmol) を用いて製造した。 $(M+H)^+ = 492$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.47 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.53 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

40

## 【0398】

## 実施例 645

1 - (2 - (3, 3 -ジメチル - 1 -オキソ - 1, 3 -ジヒドロイソベンゾフラン - 4 -イルオキシ)ピリジン - 3 -イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

645a. 4 - ヒドロキシ - 3, 3 -ジメチルイソベンゾフラン - 1 (3 H) - オン - 78 で、メチルマグネシウムプロミド (エーテル中の 3 M, 1.5 mL, 4.48 mmol) を、THF (5.0 mL) 中の 3 - ヒドロキシ無水フタル酸 (210 mg, 1.28 mmol、フルカ社製) の溶液に加えた。該混合物を - 78 で 3.5 時間攪拌し

50

、そして酢酸エチル中の10%HCl溶液を加えた。該分離した水溶液を酢酸エチルを用いて2回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥し(無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして留去して残渣を得て、このものを逆相HPLCによって精製した。2個の異性体生成物を得て、そして該構造をnOe nmr実験を用いて確認した。得られた異性体は、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルイソベンゾフラン-1(3H)-オンおよび7-ヒドロキシ-3,3-ジメチルイソベンゾフラン-1(3H)-オンを得て、そして該比率は1:3であった。4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.64 (s, 6H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 10.15 (br. s, 1H)。7-ヒドロキシ-3,3-ジメチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.55 (s, 6H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 10.10 (br. s, 1H)。

## 【0399】

645b. 3,3-ジメチル-4-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オンは、2a中に記載する通りに、645a(70mg、0.39mmol)および2-クロロ-3-ニトロピリジン(80mg、0.51mmol)から製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 301。

## 【0400】

645c. 4-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)-3,3-ジメチルイソベンゾフラン-1(3H)-オンは、62c中に記載する通りに、メタノール-酢酸エチル(1:1)中、645b(43mg、0.14mmol)、亜鉛末(182mg、2.8mmol)、および塩化アンモニウム(152mg、2.8mmol)から製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 271。

## 【0401】

実施例645は、実施例2について記載する方法に従って、645c(34mg、0.12mmol)および4-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート(25μL、0.16mmol)を用いて製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 474. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.60 (s, 6H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

## 【0402】

実施例646

1-(2-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

646a. 3,3-ジメチルベンゾフラン-2(3H)-オン

THF(19mL)中のベンゾフラン-2(3H)-オン(500mg、3.7mmol)に0で、ヨードメタン(1.16mL、18.5mmol)を加え、続いてNaH(60%、372mg、9.31mmol)を加えた。該混合物を23に達成させ、そして64時間攪拌した。該混合物を1N HClおよび酢酸エチルの間で分配し、相分離した。該水相を酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機相を合わせて飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインを用いて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空中で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage<sup>®</sup>、シリカ、15%酢酸エチル/85%ヘキサン)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.44-7.47 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 1.43 (s, 6H)。

## 【0403】

646b. 2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェノール

THF(14mL)中の646a(681mg、4.2mmol)の溶液に0で、水素化アルミニウムリチウム(239mg、6.3mmol)を加えた。該混合物を23

10

20

30

40

50

まで達成させ、そして16時間攪拌した。該混合物をロシェレ(Rochelle)塩を用いて中和し、30分間攪拌し、そして酢酸エチル(3×)を用いて抽出した。有機層を合わせて水、ブラインを用いて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.25 (6 H, s), 3.60 (2 H, d, J=4.55 Hz), 4.71 (1 H, t, J=5.05 Hz), 6.69 (1 H, td, J=7.45, 1.26 Hz), 6.72 (1 H, dd, J=7.83, 1.26 Hz), 6.97 (1 H, td, J=7.58, 1.52 Hz), 7.12 (1 H, dd, J=7.71, 1.64 Hz), 9.36 (1 H, s)。

## 【0404】

646c. 2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノール

D MF (5 mL) 中の 646b (680 mg, 4.8 mmol) の溶液に、イミダゾール (696 mg, 10.2 mmol) を加えた。tert-ブチルクロロジメチルシラン (770 mg, 5.11 mmol) を加え、そして 23 で 2 時間攪拌した。該混合物を水および酢酸エチルの間で分配し、相分離した。該水相を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて水およびブラインを用いて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage<sup>登録商標</sup>)、シリカ、5%酢酸エチル/95%ヘキサン) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm -0.09 (6H, s), 0.78 (9H, s), 1.27 (6 H, s), 3.78 (2 H, s), 6.68 (1 H, td, J=7.45, 1.26 Hz), 6.73 (1 H, dd, J=8.08, 1.26 Hz), 6.98 (1 H, t d, J=7.58, 1.52 Hz), 7.11 (1 H, dd, J=7.83, 1.52 Hz), 9.28 (1 H, s)。

## 【0405】

646d. 2-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノキシ)-3-ニトロピリジンを、646c (801 mg, 2.96 mmol)、2-クロロ-3-ニトロピリジン (453 mg, 2.96 mmol) および炭酸セシウム (930 mg, 2.96 mmol) を用いて製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 403. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm -0.13 (6 H, s), 0.74 (9 H, s), 1.23 (6 H, s), 3.71 (2 H, s), 7.03 (1 H, dd, J=7.96, 1.39 Hz), 7.18 (1 H, td, J=7.52, 1.39 Hz), 7.25 (1 H, td, J=7.64, 1.64 Hz), 7.37 (1 H, dd, J=7.83, 4.80 Hz), 7.42 (1 H, dd, J=7.83, 1.77 Hz), 8.42 (1 H, dd, J=4.80, 1.77 Hz), 8.58 (1 H, dd, J=8.08, 1.77 Hz)。

## 【0406】

646e. 2-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-アミンは、2b について記載する方法に従って、646d (319 mg, 0.79 mmol) を用いて製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 403. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm -0.12 (6 H, s), 0.74 (9 H, s), 1.23 (6 H, s), 3.71 (2 H, s), 7.03 (1 H, dd, J=7.96, 1.39 Hz), 7.18 (1 H, td, J=7.52, 1.39 Hz), 7.25 (1 H, td, J=7.64, 1.64 Hz), 7.37 (1 H, dd, J=7.83, 4.80 Hz), 7.42 (1 H, dd, J=7.83, 1.77 Hz), 8.42 (1 H, dd, J=4.80, 1.77 Hz), 8.58 (1 H, dd, J=8.08, 1.77 Hz)。

## 【0407】

実施例 646 は、実施例 2 について記載する方法に従って、646e (200 mg, 0.54 mmol) を用いて製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 576. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm -0.09 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.29 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d d, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。

## 【0408】

実施例 647

1-[2-(2-{1-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-エトキシ]-1-メチルエチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア

10

20

30

40

50

647a. 2-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノールは、157aについて記載する方法に従って、エチレンギリコールを用いて製造した。 $(M-H)^- = 195$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.65 (s, 6H), 1.82 (m, 1H), 3.46 (t,  $J = 4.52$  Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)。

## 【0409】

647b. 2-[1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-1-メチル-エチル]-フェノール

0 のジクロロメタン (5 mL) 中の 647a (242 mg, 1.23 mmol) の溶液を、tert-ブチル-ジメチルシリルクロリド (204 mg, 1.35 mmol) を用いて処理し、次いでトリエチルアミン (498 mg, 4.92 mmol) を用いて滴下処理した。該混合物を rt まで昇温させ、rt で 17 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。該残渣をジクロロメタンおよび水を用いて希釈し、有機相を分離し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中のトルエンの勾配 (50~52 %) を使用) によって精製して、無色油状物の 647b (131 mg, 34 % 収率) を得た。 $(M-H)^- = 309$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 3.39 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.76 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 8.49 (s, 1H)。

## 【0410】

647c. 2-[2-[1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-1-メチル-エチル]-フェノキシ]-3-ニトロピリジンを、647b を用いて、157b について記載する方法に従って製造した。 $(M+H)^+ = 433$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.02 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.59 (s, 6H), 3.33 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)。

## 【0411】

647d. 2-[2-[1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-1-メチル-エチル]-フェノキシ]-ピリジン-3-イルアミンは、647c を用いて、実施例 157c について記載する方法に従って製造した。 $(M+H)^+ = 403$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.60 (s, 6H), 3.37 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.61 (m, 1H)。

## 【0412】

実施例 647 は、647d を使用して、実施例 157 について記載する方法に従って製造した。 $(M-H)^- = 605$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.53 (s, 6H), 3.39 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.98 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.75 (s, 1H)。

## 【0413】

実施例 648

トルエン-4-スルホン酸 2-[1-メチル-1-(2-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレイド]-ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-エトキシ]-エチルエステル

648a. 1-(2-[1-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノキシ)-ピリジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア  $rt$  の THF 中の 1-[2-(2-[1-{2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ}-1-メチル]-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア (173 mg, 0.29 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M) (0.435 mL)

10

20

30

40

50

、0.43 mmol)を用いて処理し、そしてrtで3時間攪拌した。該混合物をエーテルおよび水を用いて希釈し、有機層を分離し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン中の酢酸エチルの勾配(18および19%)を使用)によって精製して、白色発泡性固体の標題化合物(133mg、86%収率)を得た。(M-H)<sup>+</sup> = 490; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.58 (s, 6H), 2.62 (s(br), 1H) 3.42 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.51 (m 2H), 7.76 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.69 (m, 1H)。

## 【0414】

## 実施例648

rtのジクロロメタン中の648a(67mg、0.14mmol)の溶液を、トリエチルアミン(21mg、0.21mmol)を用いて処理し、次いでp-トルエンスルホニルクロリド(29mg、0.15mmol)を用いて処理した。該混合物を10~35で30分間攪拌し、トリエチルアミン(29mg、0.29mmol)およびp-トルエンスルホニルクロリド(40mg、0.21mmol)を用いて再処理した。該混合物を35で1時間、およびrtで2日間攪拌した。該混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(トルエン中の酢酸エチルの勾配(15~17%)を使用)によって精製して、白色発泡性固体の実施例647(76mg、84%収率)を得た。(M-H)<sup>+</sup> = 645; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.58 (s, 6H), 2.37 (s, 3H) 3.44 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 5H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.63 (m 2H), 7.77 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.56 (m, 1H)。

## 【0415】

## 実施例649

1-[2-[2-(1-メチル-1-ブトキシ-エチル)-フェノキシ]ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)ウレア

実施例649は、実施例157中に記載するのと同様な方法を用いて製造した。(M-H)<sup>+</sup> = 502; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 3.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.36-7.49 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 9.17 (s, 1H)。

## 【0416】

## 実施例650

1-(2-[1-(2-ジイソブチルアミノ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア 650a. 1-(2-[1-メチル-1-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-エチル]-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア

rtのジメチルホルムアミド中の実施例648(20mg、0.03mmol)の溶液を、トリエチルアミン(5mg、0.045mmol)およびモルホリン(4mg、0.045mmol)を用いて処理した。該混合物を45で4日間攪拌し、rtまで冷却し、酢酸(0.050mL)を用いて処理し、そしてYMCパック C-18を使用するプレパラティブLC(トリフルオロ酢酸(0.1%)中のアセトニトリル勾配を使用)を用いて、TFA塩の実施例(17mg、82%)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 561; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.62 (s, 6H), 2.88 (m, 2H) 3.14 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.81-3.93 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.76 (m 1H), 8.36 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 9.31 (s, 1H)。

## 【0417】

実施例650(TFA塩)は、ジイソブチルアミンを用いて、実施例649中に記載するのと同様な方法を用いて製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 603; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.

99 (d, 12H), 1.67 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.47 (s(br), 1H), 8.69 (m, 1H)。

## 【0418】

## 実施例651

1 - (2 - {2 - [1 - (2 - イソブチルスルファニル - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

r t のテトラヒドロフラン中の実施例648 (15mg、0.023mmol) の溶液を、2 - メチル - 1 - プロパンチオール (3mg、0.035mmol) および水素化ナトリウム (60%) (1mg、0.025mmol) を用いて処理した。該混合物をr t 10 で10分間、および40 で15分間攪拌し、r t まで冷却し、そしてジクロロメタンおよびブラインを用いて希釈した。該有機相を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をYMCパック C-18を用いるプレパラティブLC (トリフルオロ酢酸 (0.1%)) 中のアセトニトリルの勾配を使用) によって精製して、実施例6 51 (10mg、78%)を得た。(M+H)<sup>+</sup> = 562; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.66 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m 1H), 7.93 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.72 (s, 1H)。

## 【0419】

## 実施例652

1 - [2 - (2 - {1 - メチル - 1 - [2 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - エトキシ] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

実施例652は、実施例651中に記載するのと同様な方法を用いて、2 - メルカプトピリジンを用いて、製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 585; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.54 (s, 6H), 3.43-3.48 (m, 4H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 4H), 7.77 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.68 (s, 1H)。

## 【0420】

## 実施例653

1 - [2 - (2 - {1 - [2 - (フラン - 2 - イルメチルスルファニル) - エトキシ] - 1 - メチル - エチル} - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

実施例653は、実施例651中に記載するのと同様な方法を用いて、2 - フランメタノチオールを用いて、製造した。(M+H)<sup>+</sup> = 588; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.65 (s, 6H), 2.80 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 6.04 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.66 (s, 1H)。

## 【0421】

## 実施例654

1 - [2 - (2 - {1 - メチル - 1 - [2 - (2 - メチル - プロパン - 1 - スルフィニル) - エトキシ] - エチル} - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

- 20 のジクロロメタン (1mL) 中の1 - (2 - {2 - [1 - (2 - イソブチルスルファニル - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア (3.2mg、0.0056mmol) の溶液を、ジクロロメタン (1mL) 中の3 - クロロ過安息香酸 (80%、2mg、0.0092mmol) の溶液を用いて滴下処理し、そして該混合物を - 20 で45分間攪

10

20

30

40

50

拌した。該混合物を、炭酸水素ナトリウムの溶液（飽和）を用いて処理し、ジクロロメタンを用いて希釈し、そして該有機相を分離し、乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（トルエン中の酢酸エチルの勾配（1.5および1.6%）を使用）によって精製して、実施例654（2.0mg）を得た。（M+Na+CH<sub>3</sub>CN）<sup>+</sup> = 642；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 3.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.75 (m, 1H)。

[ 0 4 2 2 ]

10

### 実施例 6 5 5

1 - [ 2 - ( 2 - { 1 - メチル - 1 - [ 2 - ( ピリジン - 2 - スルホニル ) - エトキシ ) - エチル } - フェノキシ ) - ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - ウレア

実施例 655 は、実施例 652 を用いて、実施例 654 中に記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(M+H)^+ = 617$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.34 (s, 6H), 3.62 (m 2H), 3.70 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.43 (m 1H), 7.60 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.81 (m 1H), 8.01 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.69 (m, 1H)。

【 0 4 2 3 】

20

実施例 656 は、実施例 634 の製造について記載する方法に従って（出発物質として 634a を使用）製造した。実施例 657～680 は、実施例 632 の製造について記載する方法に従って（出発物質として 238f を使用）製造した。

[ 0 4 2 4 ]

### 実施例 6 8 1

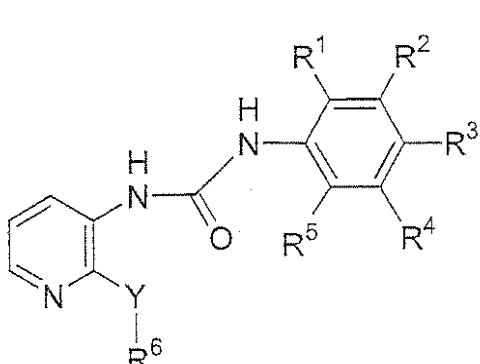
1 - ( 2 - ( 2 - t e r t - プチルフェノキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - ビニルフェニル ) ウレア

实 施 例 6 8

【 0 4 2 5 】

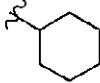
### 以下の表

【化 8】



40

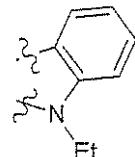
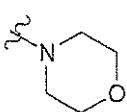
【表1】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
1	O	H	H	t-Bu	H	H	2-i-Pr-Ph	404.67
2	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-t-Bu-Ph	446.12
3	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	444.19
4	O	H	H	O-t-Bu	H	H	2-t-Bu-Ph	434.38
5	O	F	H	F	H	H	2-CF <sub>3</sub> -Ph	410.13
6	O	F	H	F	H	H	3-Et-Ph	370.43
7	O	F	H	F	H	H	3-Ph-Ph	418.37
8	O	F	H	F	H	H	2-i-Pr-Ph	384.43
9	O	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	404.11
10	O	H	Cl	Me	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	422.08
11	O	H	CF <sub>3</sub>	Cl	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	476.06
12	O	H			H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	424.11

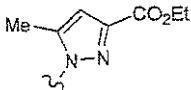
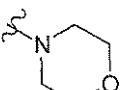
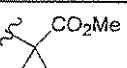
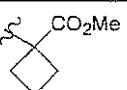
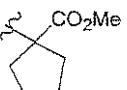
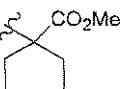
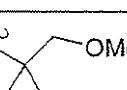
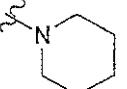
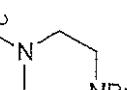
10

20

【表2】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
13	O	H	Cl	F	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	426.04
14	O	H	H	Ph	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	450.15
15	O	H	H	t-Bu	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	430.16
16	O	H	F	F	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	410.08
17	O	H	H	Bn	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	464.16
18	O	H	H	Ph	H	H	2-i-Pr-Ph	424.60
19	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-i-Pr-Ph	432.57
20	O	H	H	t-Bu	H	H	2-i-Pr-Ph	404.67
21	O	H	H	Ph	H	H	2-t-Bu-Ph	438.26
22	O	H	H	t-Bu	H	H	2-t-Bu-Ph	418.32
23	O	H	H	Me	H	H	2-t-Bu-Ph	376.68
24	O	H	H	t-Bu	H	H	3-t-Bu-Ph	418.68
25	O	F	H	Cl	H	H	2-t-Bu-Ph	414.34
26	O	F	H	Me	H	H	2-t-Bu-Ph	394.41
27	S	H	H	Me	H	H	2-t-Bu-Ph	392.40
28	O	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	2-t-Bu-Ph	405.22
29	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-Pr-Ph	432.10
30	O	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	2-t-Bu-Ph	430.17
31	O	H	H	OMe	H	H	2-t-Bu-Ph	392.20
32	O	H	H	OPh	H	H	2-t-Bu-Ph	454.35
33	O	H	H	O-i-Pr	H	H	2-t-Bu-Ph	420.20
34	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	474.21
35	O	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	432.21
36	O	H	H	t-Bu	H	H	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	446.31
37	O	H	H	O-t-Bu	H	H	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	462.31
38	O	H			H	H	2-t-Bu-Ph	413.34
39	O	H	H	NHPh	H	H	2-t-Bu-Ph	453.06
40	O	H			H	H	2-t-Bu-Ph	479.23
41	O	H	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	2-t-Bu-Ph	433.25
42	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	447.24

【表3】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
43	O	F	H	F	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	410.09
44	O	H	H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	H	H	2-t-Bu-Ph	434.29
45	O	H	H	-C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	H	H	2-t-Bu-Ph	464.25
53	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	514.34
54	O	F	H	2-CH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub> - Ph	H	H	2-t-Bu-Ph	513.28
55	O	F	H		H	H	2-t-Bu-Ph	465.33
83	NH	H	H	t-Bu	H	H	2-t-Bu-Ph	417.36
98	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	460.11
99	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	474.14
100	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	488.39
101	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	502.40
102	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	446.14
103	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-SiMe <sub>3</sub> -Ph	462.05
104	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	3-SiMe <sub>3</sub> -Ph	462.27
105	O	H	H	t-Bu	H	H	2-SiMe <sub>3</sub> -Ph	434.33
106	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-シクロペンチル-Ph	458.30
107	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	445.32
108	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	536.19
113	O	F	H	O-i-Pr	H	H	2-t-Bu-Ph	438.2
114	O	H	Br	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-t-Bu-Ph	524.1
115	O	F	H	OEt	H	H	2-t-Bu-Ph	424.2

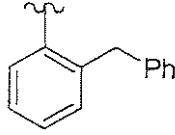
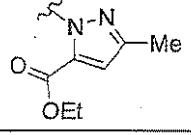
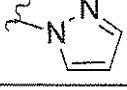
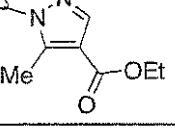
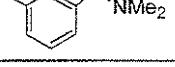
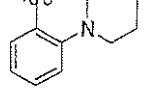
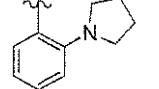
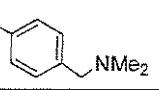
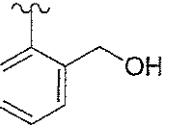
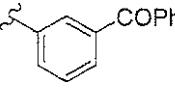
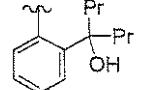
10

20

30

40

【表4】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
116	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		480.21
117	O	F	H	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	410.2
118	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	514.3
119	O	H	NO <sub>2</sub>	OCF <sub>3</sub>	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	491.2
120	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	428.15
121	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	514.19
122	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	513.44
123	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		473.44
124	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		459.5
125	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	513.3
126	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-S( <i>i</i> -Pr)-Ph	464.26
127	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-I-Ph	516
128	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	486
129	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-SMe-Ph	436
130	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		494
131	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2- <i>t</i> -Bu-6-CN-Ph	471.2
132	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		504

10

20

30

40

【表5】

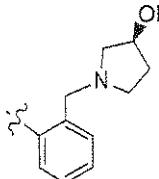
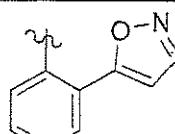
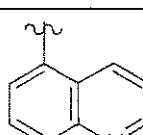
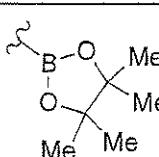
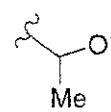
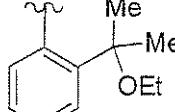
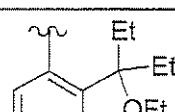
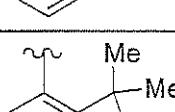
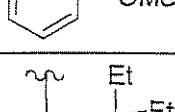
Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
133	O	H			H	H	2-t-Bu-Ph	403.09
134	O	H			H	H	2-t-Bu-Ph	464.07
135	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		563
136	O	H			H	H	2-t-Bu-Ph	416.06
137	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		500
138	O	F	H		H	H	2-t-Bu-Ph	532.3
139	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		564
140	O	H	H		H	H	2-t-Bu-Ph	432
141	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-Me-5-F-Ph	421.2
142	O	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	2-t-Bu-Ph	377.14
143	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		608
144	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		475
145	O	F	H		H	H	2-t-Bu-Ph	437.2

20

30

40

【表6】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
146	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	555.36
147	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2,3-di-OMe-Ph	450.05
148	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		457
149	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		441
150	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	488.07
151	O	H		H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	495.24
152	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	406.21
153	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		430 (M - EtOH)
154	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		502 (M - H)
155	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		460 (M - H)
156	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		488 (M - H)

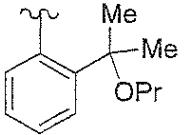
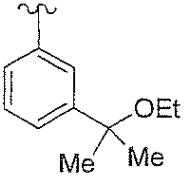
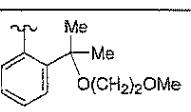
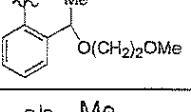
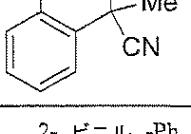
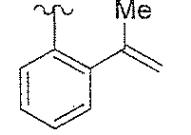
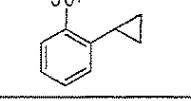
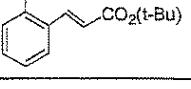
10

20

30

40

【表7】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
157	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		488 (M - H)
158	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		476
159	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		506
160	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		492
161	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		457
162	O	H	H	*OCF <sub>3</sub>	H	H	2-ビニル-Ph	416
163	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		430
164	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		430 (M - EtOH)
165	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		516
280	O	F	H	Me	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	406.55
281	O	F	H	Cl	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	426.45
282	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	375.24
283	O	H	Me	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	375.25
284	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	410.6
285	O	H	H	Br	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	440.48
286	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	410.59
287	O	H	H	Br	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	426.5
288	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	390.67
289	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	432.56
290	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	362.69
291	O	H	Cl	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	428.34 (M-H)

10

20

30

40

【表8】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
292	O	H	H	Me	H	H	2-Pr-Ph	362.14
293	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	376.69
294	O	F	H	F	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	398.43
295	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	396.6
296	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	376.15
297	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-Et-Ph	415.69 (M-H)
298	O	H	H	Ph	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	424.61
299	O	H	H	Me	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	376.67
300	O	H	Cl	Cl	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	430.49
301	O	H	H	Br	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	440.48
302	O	H	Me	Me	H	H	2-Et-Ph	362.68
303	O	F	H	F	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	398.43
304	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3-Et-Ph	390.68
305	O	H	H	Ph	H	H	3-Et-Ph	410.61
306	O	H	Cl	Cl	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	415.61 (M-H)
307	O	H	H	Me	H	H	3-Ph-Ph	396.61
308	O	H	Me	Me	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	390.68
309	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	446.04
310	O	H	H	Me	H	H	3-Et-Ph	348.68
311	O	F	H	F	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	384.42
312	O	H	H	Ph	H	H	2-Et-Ph	410.63
313	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	3-Et-Ph	415.62 (M-H)
314	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	376.68
315	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2-Et-Ph	390.69
316	O	H	Cl	Me	H	H	2-Et-Ph	382.6
317	O	F	H	F	H	H	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	426.29
318	O	H	H	Ph	H	H	3-Ph-Ph	458.54
319	O	H	H	Ph	H	H	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	466.48
320	O	H	Cl	Me	H	H	3-Et-Ph	382.6
321	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	460.2
322	O	H	Me	Me	H	H	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	418.57
323	O	H	H	Me	H	H	2-Et-Ph	348.68
324	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	375.95
325	O	H	H	Br	H	H	3-Et-Ph	412.49
326	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	446.14
327	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	3-Ph-Ph	466.46
328	O	F	H	F	H	H	2-Et-Ph	370.43
329	O	H	H	Br	H	H	3-Ph-Ph	460.42

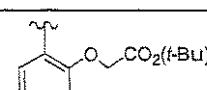
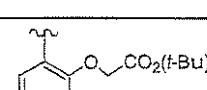
10

20

30

40

【表9】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
330	O	H	H	Ph	H	H	3-t-Bu-Ph	438.62
331	O	H	Cl	Cl	H	H	3-Et-Ph	402.52
332	O	H	H	Br	H	H	2-Et-Ph	410.17 (M-H)
333	O	H	Me	Me	H	H	3-Et-Ph	362.69
334	O	H	Cl	Cl	H	H	2-i-Pr-Ph	416.51
335	O	H	H	t-Bu	H	H	3-Ph-Ph	438.62
336	O	F	H	F	H	H	2-Ph-Ph	418.35
337	O	F	H	F	H	H	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	426.31
338	O	F	H	F	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	409.01
339	O	F	H	F	H	H	2-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	428.3
340	O	F	H	F	H	H	1-ナフチル	392.39
341	O	F	H	F	H	H	3-Br-Ph	418.42 (M-H)
342	O	F	H	F	H	H	2-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	444.23
343	O	H	Me	Me	H	H	3-Ph-Ph	410.62
344	O	F	H	F	H	H	2,3-di-Cl-Ph	410.26
345	O	F	H	F	H	H	3-Me-Ph	356.48
346	O	H	Cl	Cl	H	H	3-Ph-Ph	450.43
347	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-t-Bu-4-Me-Ph	460.15
348	O	F	H	F	H	H	2-Me-Ph	356.49
349	O	F	H	F	H	H	2,6-di-Me-Ph	370.12
350	O	H	Cl	Cl	H	H	2-Et-Ph	402.51
351	O	H	H	Me	H	H	2-t-Bu-シクロヘキシル	380.42 (M-H)
352	O	F	H	F	H	H	2-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	426.32 (M-H)
353	NH	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-t-Bu-Ph	446.12
354	O	F	H	Br	H	H	2-CF <sub>3</sub> -Ph	470.14
355	O	F	H	Br	H	H	2-t-Bu-Ph	458.23
356	O	H	H	-C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	H	H	2-t-Bu-Ph	478.29
357	O	H	H	-C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	H	2-t-Bu-Ph	528.27
358	O	H	H	-C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	2-t-Bu-Ph	434.40
359	O	H	H	O-t-Bu	H	H	2-CF <sub>3</sub> -Ph	446.32
360	O	H	H	t-Bu	H	H		492.33
361	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		520.26

【表10】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
362	O	H	H	Me	H	H	2-CF <sub>3</sub> -Ph	388.22
363	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	2-CF <sub>3</sub> -Ph	458.23
364	O	H	H	-C(Me) <sub>2</sub> OH	H	H	2-t-Bu-Ph	420.2
365	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		457.1
366	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		459.1
367	O	F	H	H	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	392.11
368	O	H	H	OMe	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	404.04
369	O	H	H	OPh	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	466.10
370	O	H	H	Me	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	388.13
371	O	H	Cl	H	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	408.09
372	O	H	Cl	Cl	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	441.96 (M-H)
373	O	H	Me	H	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	388.13
374	O	H	H	Br	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	452.02
375	O	H	H	F	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	392.09
376	O	H	H	Cl	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	408.08
377	O	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	442.10
378	O	F	H	H	F	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	410.08
379	O	H	Cl	H	Cl	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	442.02
380	O	H	Me	Me	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	402.13
381	O	H	Me	H	Me	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	402.12
382	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	458.1
383	O	H	F	Me	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	406
384	O	H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	480.15
385	O	F	H	H	Me	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	406.10
386	O	H	H	OCH <sub>2</sub> F	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	440.09
387	O	H	OPh	H	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	466.12
388	O	H			H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	414.13

10

20

30

40

【表 1 1】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
389	O	H	Cl	OMe	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	438.07
390	O	H	F	H	F	H	2-t-BuPh	410.09
391	O	F	H	H	H	H	2-t-Bu-Ph	380.19
392	O	Cl	H	H	H	H	2-t-Bu-Ph	396.15
393	O	OH	H	H	H	H	2-t-Bu-Ph	378.19
394	O	H	CN	H	H	H	2-t-Bu-Ph	387.20
395	O	H	Cl	H	H	H	2-t-Bu-Ph	396.17
396	O	H	Cl	OMe	H	H	2-t-Bu-Ph	426.17
397	O	H	Cl	H	H	OMe	2-t-Bu-Ph	426.17
398	O	H	OMe	H	H	H	2-t-Bu-Ph	392.20
399	O	H	Me	H	H	H	2-t-Bu-Ph	376.21
400	O	H	H	CN	H	H	2-t-Bu-Ph	387.19
401	O	H	H	Cl	H	H	2-t-Bu-Ph	396.15
402	O	H	H	COMe	H	H	2-t-Bu-Ph	404.20
403	O	H	OPh	H	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	454.21
404	O	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	2-t-Bu-Ph	458.10
405	O	H	Cl	H	OMe	H	2-t-Bu-Ph	426.16
406	O	H	Ph	H	H	H	2-t-Bu-Ph	438.24
407	O	H	Ph	H	H	H	3-CF <sub>3</sub> -Ph	450.15
408	O	H	H	シクロヘキシル	H	H	2-t-Bu-Ph	454.53 (M-H)
409	O	H	H	H	H	H	2-t-Bu-Ph	360.19
410	O	H	F	H	H	H	2-t-Bu-Ph	378.18
411	O	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	2-t-Bu-Ph	430.16
412	O	H	CF <sub>3</sub>	Cl	H	H	2-t-Bu-Ph	462.14 (M-H)
413	O	H	CF <sub>3</sub>	Cl	H	H		564
414	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		476
415	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		498 (M-H)

【表 1 2】

Ex #	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
416	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		430
417	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		516 (M-H)
418	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		474 (M-H)
625	O	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H		461

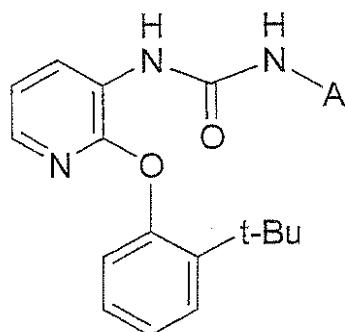
10

20

【0 4 2 6】

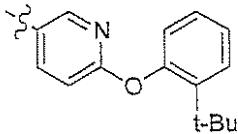
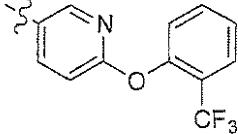
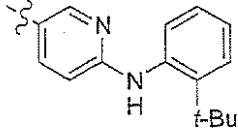
【化 8 6】

表 2



30

【表 1 3】

Ex #	A	MS (M + 1)	
46		511.43	
47		522.29	10
48		510.39	

【表 14】

Ex #	A	MS (M + 1)
49		522.31
50		454.17
51		409.18
52		431.14
86		434.17
87		446.40
88		462.44
89		488.45
90		492.44
91		498.40
92		552.38
93		565.27
94		420.43

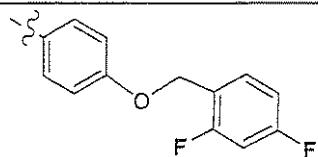
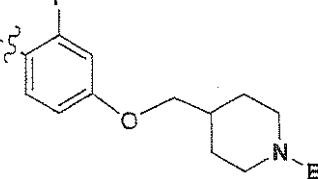
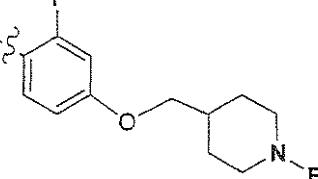
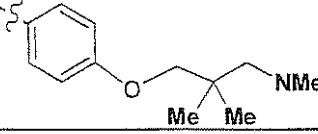
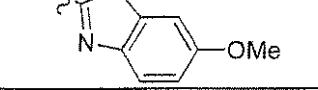
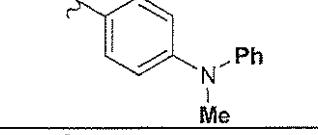
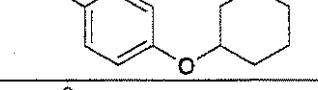
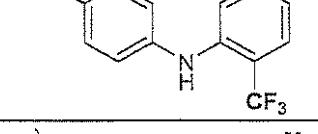
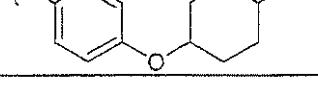
10

20

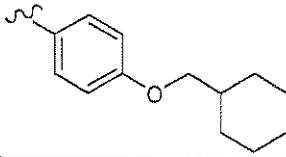
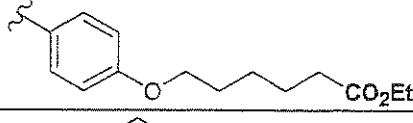
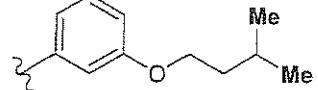
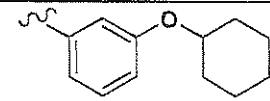
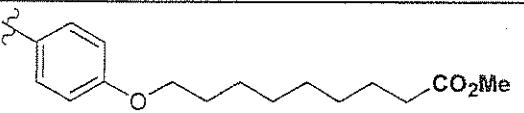
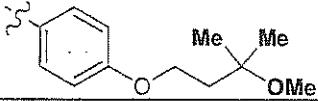
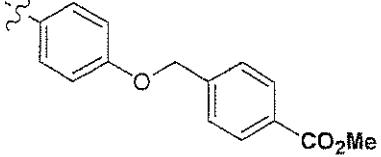
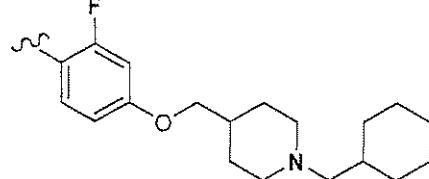
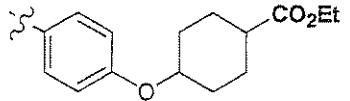
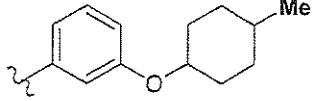
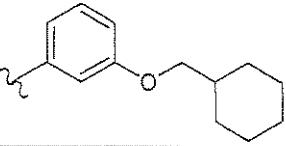
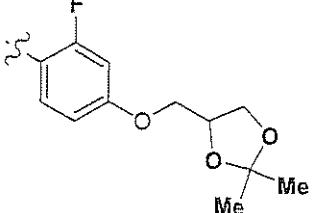
30

40

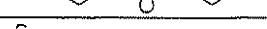
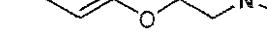
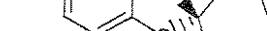
【表 15】

Ex #	A	MS (M + 1)
95		448.10
96		460.08
97		504.01
109		583.46
110		509.26
111		491.28
112		449.4
166		467.2
167		460.25
168		521.37
169		474.14

【表 16】

Ex #	A	MS (M + 1)	
170		474.26	
171		520.20	10
172		448.26	
173		460.25	
174		548	
175		478	
176		526.13	
177		589.26	30
178		532.17	
179		474.15	
180		474.26	40
181		510.1	

【表 17】

Ex #	A	MS (M + 1)
182		551.23
183		471.09
184		551.26
185		593.6
186		609.43
187		571.49
188		483.39
189		537.19
190		526.15
191		537.19
192		567.26

【表 18】

Ex #	A	MS (M + 1)
193		548.25
194		478.15
195		551.21
196		535.17
197		551.26
198		551.24
199		471.12
200		579.46
201		551.22
202		535.14
203		551.23

10

20

30

40

【表 19】

Ex #	A	MS (M + 1)
204		567.25
205		537.19
206		537.19
207		566.44
208		563.51
209		464.06
210		566.44
211		551.25
212		514.17
213		577.28
214		515.31

10

20

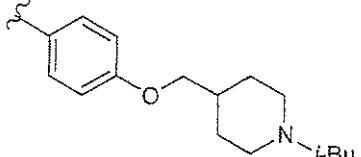
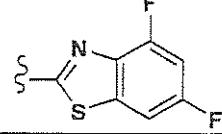
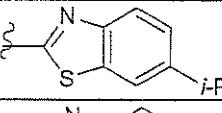
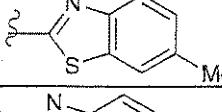
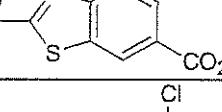
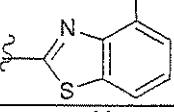
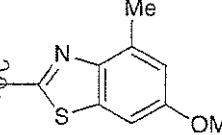
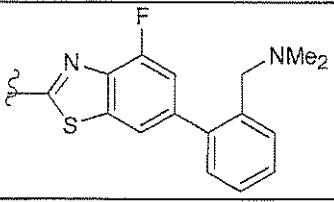
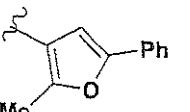
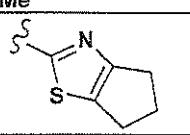
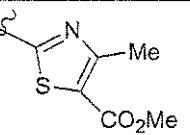
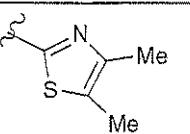
30

40

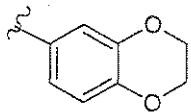
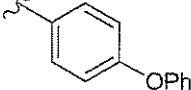
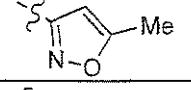
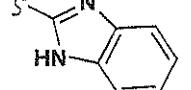
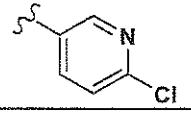
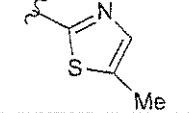
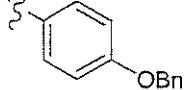
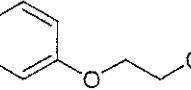
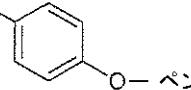
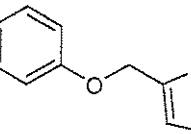
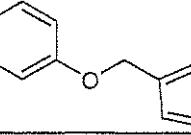
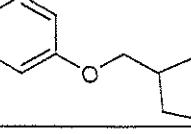
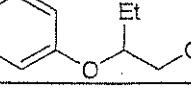
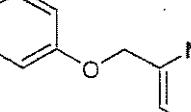
【表 20】

Ex #	A	MS (M + 1)
214A		515.31
214B		515.31
215		499.27
216		579.33
217		593.47
218		448.26
219		462.27
220		564.25
221		564.25
222		549.54

【表 2 1】

Ex #	A	MS (M + 1)
223		531.48
224		454.98
225		461.36
226		433.11
227		491.17
228		453.02
229		463.11
230		570.45
231		442
419		409.32
420		455.3
421		397.29

【表 2 2】

Ex #	A	MS (M + 1)
422		420.31
423		453.25
424		367.14
425		402.23
426		397.09
427		383.07
428		468.37
429		436.37
430		448.42
431		458.36
432		458.35
433		462.38
434		464.41
435		469.36

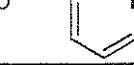
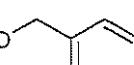
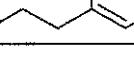
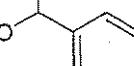
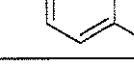
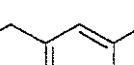
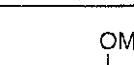
10

20

30

40

【表 2 3】

Ex #	A	MS (M + 1)
436		469.36
437		469.36
438		474.33
439		483.39
440		483.4
441		483.39
442		493.37
443		493.37
444		498.4
445		498.4
446		502.36

【表 24】

Ex #	A	MS (M + 1)
447		511.43
448		518.4
449		435.37
450		536.39
451		544.44
452		449.38
453		552.38
454		434.38
455		436.36
456		446.39
457		448.4
458		458.34
459		458.35

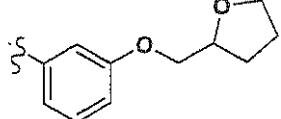
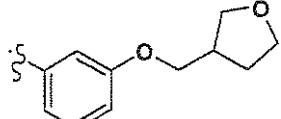
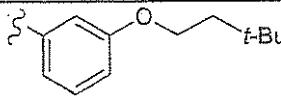
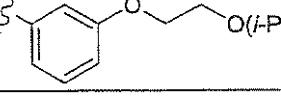
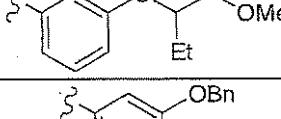
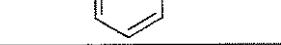
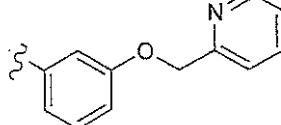
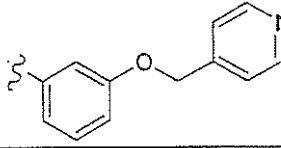
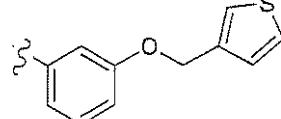
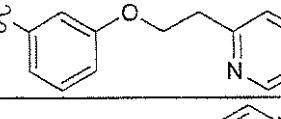
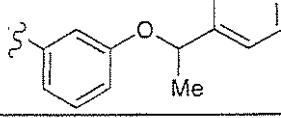
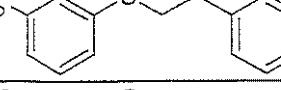
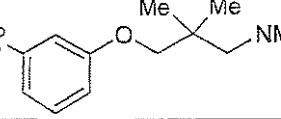
10

20

30

40

【表 25】

Ex #	A	MS (M + 1)
460		462.39
461		462.39
462		462.38
463		464.4
464		464.4
465		468.38
466		469.38
467		469.36
468		474.33
469		483.4
470		483.39
471		483.39
472		488.48
473		491.46

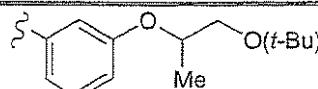
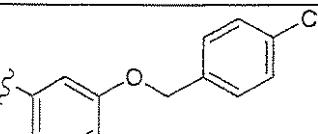
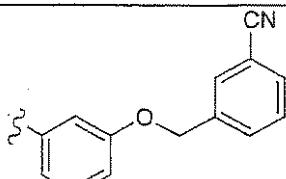
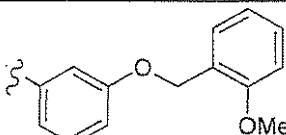
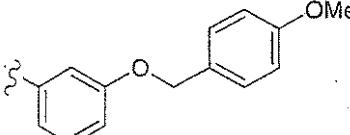
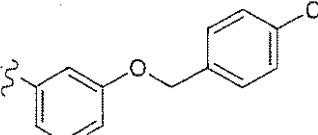
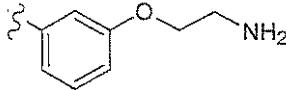
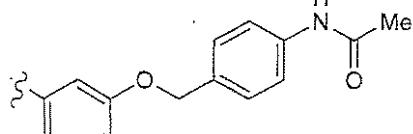
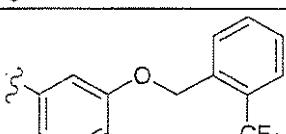
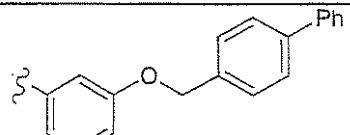
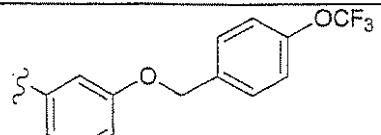
10

20

30

40

【表 2 6】

Ex #	A	MS (M + 1)
474		492.44
475		493.38
476		493.38
477		498.4
478		498.39
479		502.34
480		421.36
481		525.43
482		536.39
483		544.43
484		552.38

10

20

30

40

【表 27】

Ex #	A	MS (M + 1)	
485		552.38	
486		469.36	10
487		498.39	
488		511.41	20
489		518.38	
490		377.22	30
491		438.17	
492		367.21	
493		369.18	
494		383.19	40
495		419.20	
496		364.21	

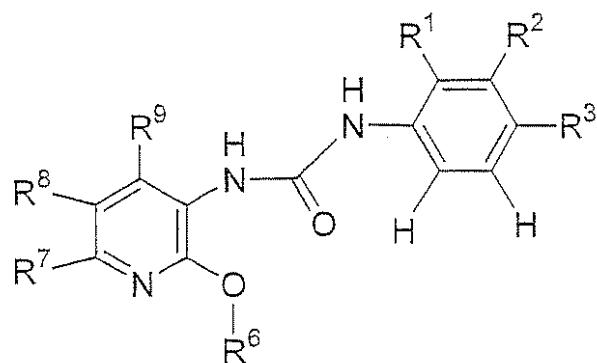
【表 2 8】

Ex #	A	MS (M + 1)
497		363.20
498		413.23
499		425.20
500		353.46
501		426.47
502		397.43
503		421.43
628		509.32
681		388.19

【0 4 2 7】

【化 8 7】

表3



【表29】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	MS (M + 1)
56	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	468.33
57	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	459.38
58	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	476.20
59	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	SMe	H	H	464.37
60	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NHMe	H	H	475.32
61	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	460.28
62	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	480.2
63	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	443.3
64	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	428.20
65	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	452.23
66	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	524.12
67	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NHMe	H	H	405.35
68	H	H	NMe <sub>2</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	430.39
69	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	443.39
70	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	471.26
71	H	H	NMe <sub>2</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	SMe	H	H	451.37
72	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	432.42
73	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	448.40
74	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	464.35
75	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	410.24
76	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	460.24
77	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	462.26
78	H	H	<i>t</i> -Bu		H	H	H	432.35
79	H	H	NMe <sub>2</sub>		H	H	H	472.17
80	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	H	H	448.38
81	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	H	H	450.35

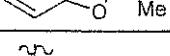
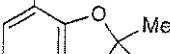
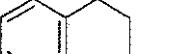
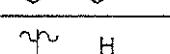
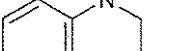
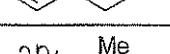
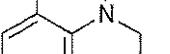
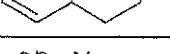
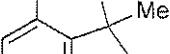
10

20

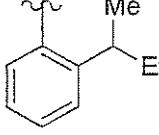
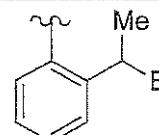
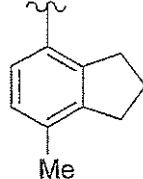
30

40

【表30】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	MS (M + 1)
82	H	H	t-Bu		H	H	H	434.27
232	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	CN	H	485.24
233	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	444
234	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	445
235	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	459
236	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	459
237	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	515
238	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	535
239	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	445
240	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	H	H	447
504	H	H	OCF <sub>3</sub>	2-t-Bu-5-Me-Ph	OMe	H	H	487.78 (M-H)
505	H	H	OCF <sub>3</sub>	2-Pr-Ph	OMe	H	H	462.04

【表31】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	MS (M + 1)
506	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	OMe	H	H	476.09
507	H	H	OCF <sub>3</sub>		OMe	H	H	476.07
508	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	OMe	H	H	420.2
509	H	H	Me	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	OMe	H	H	406.17
510	H	H	Me	2-Pr-Ph	OMe	H	H	392.12
511	H	H	Me		OMe	H	H	406.17
512	F	H	F		H	H	H	396.16
513	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	448.30
514	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	406.27
515	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	390.24
516	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	412.23
517	H	H	Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	468.20
518	H	H	Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	452.26
519	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OH	H	H	434.29
520	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OH	H	H	462.17
521	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	454.14
522	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	496.20
523	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	410.22
524	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	480.13
525	H	H	CF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	464.15
526	H	H	CF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	508.14
527	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NMe <sub>2</sub>	H	H	419.39
528	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NMe <sub>2</sub>	H	H	489.32
529	F	H	Br	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	493.21
530	F	H	Br	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	488.26
531	H	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	421.31
532	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	イミダゾール-1-イル	H	H	512.36
533	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	イミダゾール-1-イル	H	H	484.41
534	H	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	イミダゾール-1-イル	H	H	462.30
535	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CO <sub>2</sub> Me	H	H	476.39

10

20

30

40

1

【表 3 2】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	MS (M + 1)
536	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CO <sub>2</sub> Me	H	H	504.34
537	H	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CO <sub>2</sub> Me	H	H	454.29
538	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	Me	H	474.29
539	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	Me	H	462.37
540	H	H	<i>t</i> -Bu		H	Me	H	446.40
541	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF <sub>3</sub>	H	502.37
542	H	H	O- <i>t</i> -Bu		Br	H	H	526.24
543	H	H	Me		Br	H	H	468.21
544	H	H	<i>t</i> -Bu		Br	H	H	510.25
545	H	H	OCF <sub>3</sub>		Br	H	H	538.17
546	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	Br	H	H	540.18
547	H	H	Me	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	Br	H	H	482.13
548	H	H	OCF <sub>3</sub>	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	Br	H	H	552.11
549	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	Cl	H	482.28
550	H	H	<i>t</i> -Bu		H	Cl	H	466.28
551	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	Cl	H	494.20
552	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	468.29
553	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	452.30

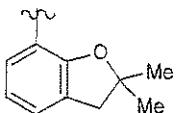
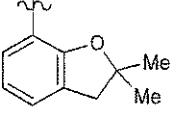
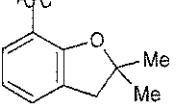
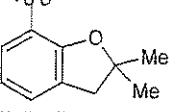
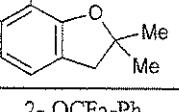
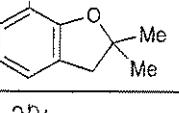
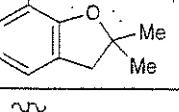
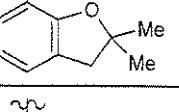
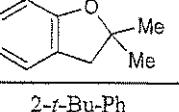
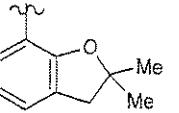
10

20

30

40

【表 3 3】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	MS (M+1)
554	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	Br	H	538.15
555	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	454.19
556	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	496.24
557	H	H	OCF <sub>3</sub>	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	524.17
558	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	459.32
559	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	401.28
560	H	H	<i>t</i> -Bu	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	Br	H	H	524.16
561	H	H	O- <i>t</i> -Bu		CN	H	H	473.28
562	H	H	Me		CN	H	H	415.23
563	H	H	<i>t</i> -Bu		CN	H	H	457.29
564	H	H	OCF <sub>3</sub>		CN	H	H	485.21
565	H	H	Me	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	CN	H	H	429.16
566	H	H	OCF <sub>3</sub>	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	CN	H	H	499.15
567	H	H	Me		H	Cl	H	424.19
568	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	Br	H	526.21
569	H	H	Me		H	Br	H	468.16
570	H	H	<i>t</i> -Bu		H	Br	H	510.21
571	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	512.22
572	H	H	Me		H	CN	H	415.24

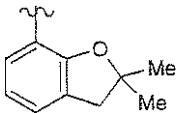
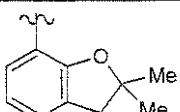
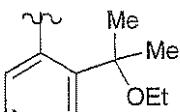
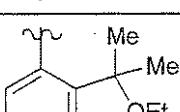
10

20

30

40

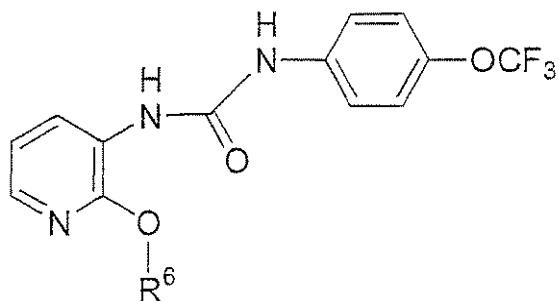
【表3-4】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	MS (M + 1)
573	H	H	t-Bu		H	CN	H	457.28
574	H	H	OCF <sub>3</sub>	2-t-Bu-Ph	H	CN	H	471.24
575	H	H	t-Bu	2-t-Bu-Ph	-CH <sub>2</sub> NH(C=O)H	H	H	475.37
576	H	H	Me	2-t-Bu-Ph	H	CF <sub>3</sub>	H	444.24
577	H	H	t-Bu	2-t-Bu-Ph	H	CF <sub>3</sub>	H	486.29
578	H	H	OCF <sub>3</sub>	2-t-Bu-Ph	H	CF <sub>3</sub>	H	514.23
579	H	H	t-Bu	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	CN	H	H	471.23
580	H	H	OCF <sub>3</sub>		H	CN	H	485.24
581	H	H	OCF <sub>3</sub>		CN	H	H	499 (M-H)
582	H	H	OCF <sub>3</sub>		Br	H	H	508, 510 (M-OEt)

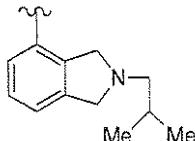
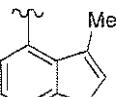
【0 4 2 8】

【化88】

表3a



【表3-5】

Ex #	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
626		487
627		442

10

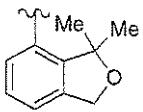
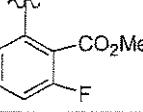
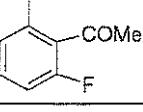
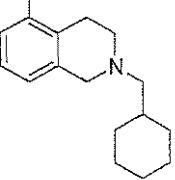
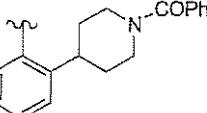
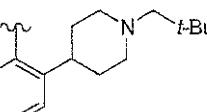
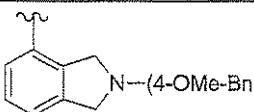
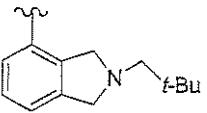
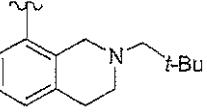
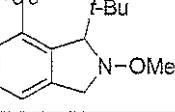
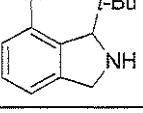
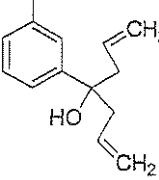
20

30

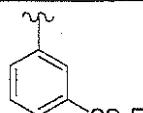
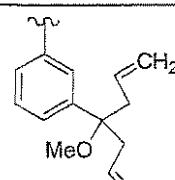
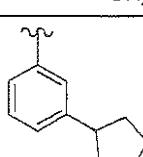
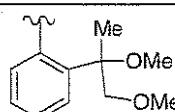
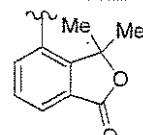
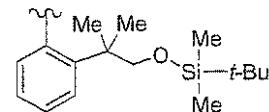
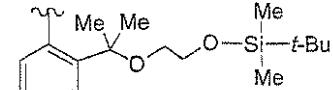
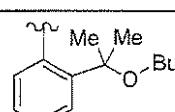
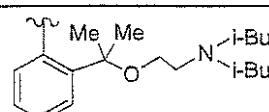
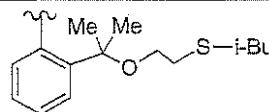
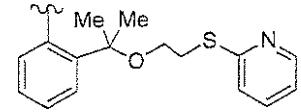
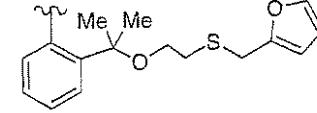
40

50

【表 3 6】

Ex #	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)	
629		460	
630		466	
631		450	10
632		541	
633		577	20
634		543	
635		551	
636		501	30
637		515	
638		517	
639		487	40
640		500	

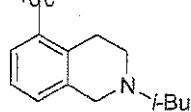
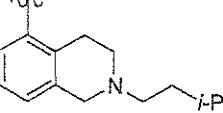
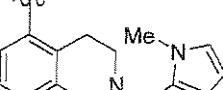
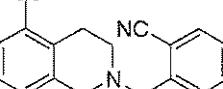
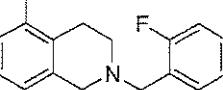
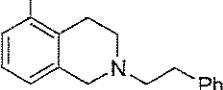
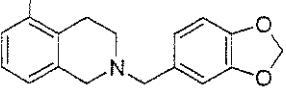
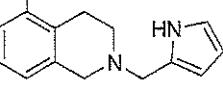
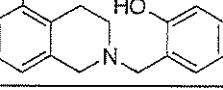
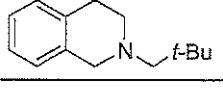
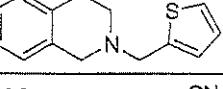
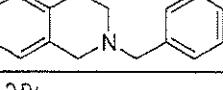
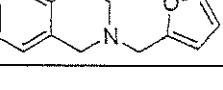
【表 3 7】

Ex #	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)	
641		462	
642		514	10
643		458	
644		492	
645		474	
646		576	
647		605	30
649		502	
650		603	
651		562	40
652		585	
653		588	

【表 3 8】

Ex #	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
654		(M+Na+CH <sub>3</sub> CN) <sup>+</sup> 642
655		617
656		529
657		525
658		596
659		516
660		530
661		552
662		502
663		530
664		564
665		564

【表 3 9】

Ex #	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
666		502
667		516
668		539
669		561
670		554
671		550
672		580
673		525
674		552
675		516
676		542
677		561
678		526

【表40】

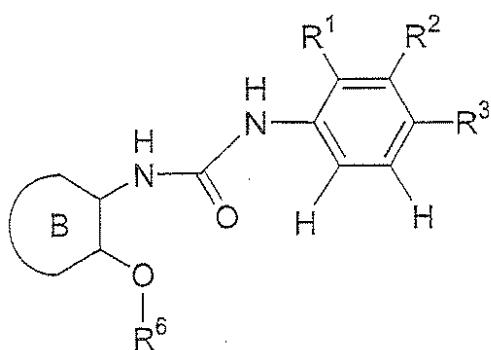
Ex #	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
679		561
680		594

10

【0429】

【化89】

表4



20

【表41】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
84	H	H	t-Bu		2-t-Bu-Ph	446.27
85	H	H	OCF <sub>3</sub>		2-t-Bu-Ph	418.41
241	H	H	OCF <sub>3</sub>		2-t-Bu-Ph	419.3
583	H	H	O- <i>t</i> -Bu		2-t-Bu-Ph	434.41
584	F	H	Br		2-t-Bu-Ph	458.23
585	H	H	NMe <sub>2</sub>		2-t-Bu-Ph	405.38
586	H	H	Cl		2-t-Bu-Ph	396.27

40

50

【表4 2】

Ex #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	B	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
587	H	H	t-Bu		2-t-Bu-Ph	418.40
588	H	H	O-t-Bu		2-t-Bu-Ph	434.41
589	H	H	Me		2-t-Bu-Ph	381.25
590	H	H	Me		2-t-Bu-Ph	376.28
591	H	H	OCF <sub>3</sub>		2-t-Bu-Ph	451.24
592	H	H	OCF <sub>3</sub>		2-t-Bu-Ph	446.29
593	H	H	t-Bu		2-t-Bu-Ph	434.31
594	F	H	Br		2-t-Bu-Ph	474.22

10

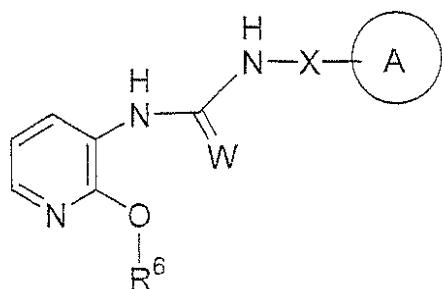
20

30

【0 4 3 0】

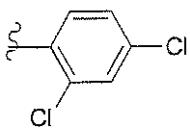
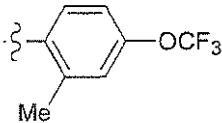
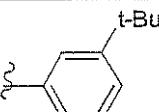
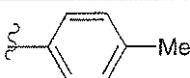
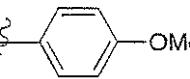
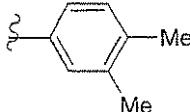
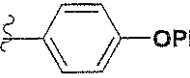
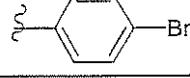
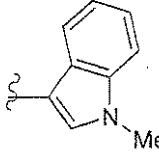
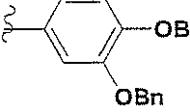
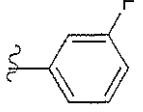
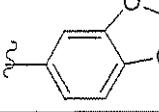
【化90】

表5



40

【表43】

Ex #	W	X	A	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
242	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	447
243	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	476
244	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	433
245	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	392
246	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	408.06
247	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	406
248	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	482.32
249	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	424.18
250	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	468.13
251	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	443
252	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	602.3
253	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	408.26
254	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.26

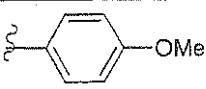
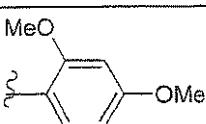
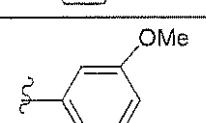
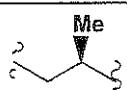
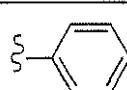
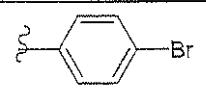
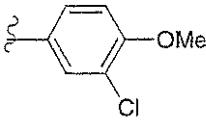
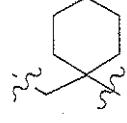
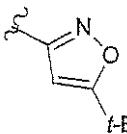
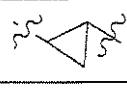
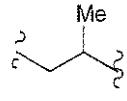
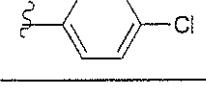
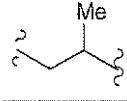
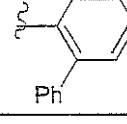
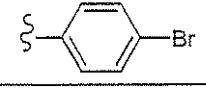
10

20

30

40

【表44】

Ex #	W	X	A	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
255	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2-t-Bu-Ph	420.28
256	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2-t-Bu-Ph	450.24
257	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2-t-Bu-Ph	420.28
258	O			2-t-Bu-Ph	404.32
259	O	-CH <sub>2</sub> C(=O)-		2-t-Bu-Ph	482.17
260	O	-CH <sub>2</sub> C(=O)-		2-t-Bu-Ph	434.25
261	O	-CH <sub>2</sub> -		2-t-Bu-Ph	440.10
262	O		Ph	2-t-Bu-Ph	468
503	O	結合		3-CF <sub>3</sub> -Ph	421.43
595	O		Ph	2-t-Bu-Ph	400.3 (M-H)
596	O			2-t-Bu-Ph	438.18
597	O			2-t-Bu-Ph	404.38
598	O	-CH <sub>2</sub> -		2-t-Bu-Ph	452.30
599	O	-CH <sub>2</sub> -		2-t-Bu-Ph	452.10 (M-H)

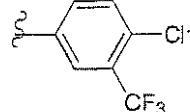
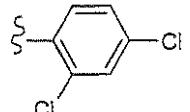
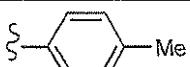
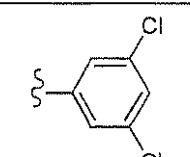
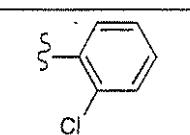
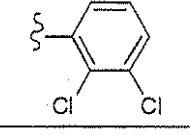
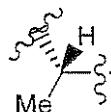
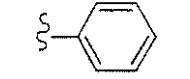
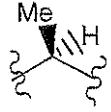
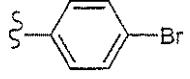
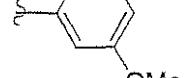
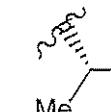
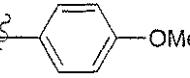
10

20

30

40

【表 4 5】

Ex #	W	X	A	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
600	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	452.20
601	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	478.20
602	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
603	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
604	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
605	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
606	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
607	O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - <i>t</i> -Bu	-	2- <i>t</i> -Bu-Ph	370.22
608	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	409.96
609	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	444.13
610	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	390.33
611	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	468.24
612	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.39
614	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.03

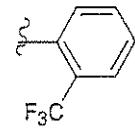
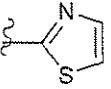
10

20

30

40

【表46】

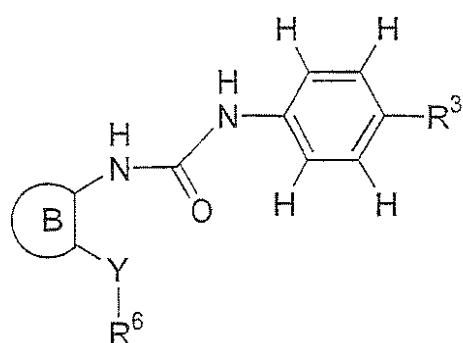
Ex #	W	X	A	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
615	O	-CH <sub>2</sub> -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	444.41
616	O	結合		3-CF <sub>3</sub> -Ph	381.11

10

【0431】

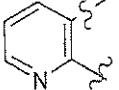
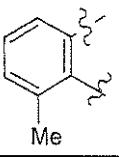
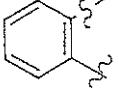
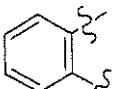
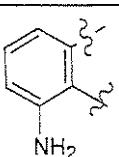
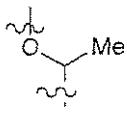
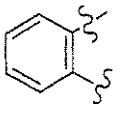
【化91】

表6



20

【表47】

Ex #	Y	B	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M+1)
263			<i>t</i> -Bu	2-CF <sub>3</sub> -Ph	444.4
264	O		<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	431.4
265	O		OCF <sub>3</sub>	3-I-Ph	515.1
266	O		OCF <sub>3</sub>	5-F-2-Me-Ph	421.2
267	O		<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	432.4
268			OCF <sub>3</sub>	Ph	417.1

40

50

【表 4 8】

Ex #	Y	B	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + I)	
269			t-Bu	Ph	376.5	
270			OCF <sub>3</sub>	Ph	403.3	10
271			OCF <sub>3</sub>	3-CH <sub>2</sub> OMe-Ph	433.2	
272			OCF <sub>3</sub>	Ph	475.1	
273			OCF <sub>3</sub>		459.02	20
274			OCF <sub>3</sub>		480.89	
275			OCF <sub>3</sub>		486.96	30
276			OCF <sub>3</sub>		417	
277			OCF <sub>3</sub>		399	40
278			OCF <sub>3</sub>		433	

【表49】

Ex #	Y	B	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M + 1)
279			OCF <sub>3</sub>		472.32
617	O		O-t-Bu		433.39
618	O		Me		400.28
619	O		OCF <sub>3</sub>		470.25
620	O		O-t-Bu		487.23
621	O		O-t-Bu		458.30
622	O		t-Bu		442.30
623	O		Me		433.26
624	O		OCF <sub>3</sub>		503.24

【0432】

(有用性)

該本発明の化合物は抗血小板剤であり、従って血液の流動性を維持するのに有用である。加えて、本発明の化合物は、血小板関連疾患の治療または予防に有用である。本明細書中で使用する用語「血小板関連疾患」とは、抗血小板剤の投与によって、予防し、部分的に軽減し、または治癒し得るいずれかの疾患を意味する。従って、本発明の化合物は、以下のものを含む様々な血小板関連疾患の治療または予防に有用である。血栓性もしくは血栓塞栓性疾患；急性冠血管症候群（例えば、冠状動脈疾患、心筋梗塞（M I）、不安定型アンギナ、および非-Q波（non-Q Wave）M I）；血栓塞栓性卒中（例えば、心房細動からまたは心室壁在性血栓から生じるもの（低拍出フラクション））；静脈血栓症（例えば、深部静脈血栓症を含む）；動脈性血栓症；脳血栓症；肺塞栓症；脳塞栓症；末梢性閉塞性動脈疾患（例えば、末梢性動脈性疾患、間欠性跛行、重大な脚の虚血、切断術の予防、循

環器系罹患（例えば、M.I.、卒中、または死亡）の防止）；手術の血栓塞栓性の結果、介入性の循環器科もしくは不動（immobility）；薬物療法の血栓塞栓性の結果（例えば、経口避妊剤、ホルモン補充療法、およびヘパリン）；アテローム硬化性血管疾患およびアテローム硬化性ブラーク破壊の血栓性の結果（これは、組織虚血を生じる）；アテローム硬化性ブラーク形成の予防；移植アテローム硬化症；妊娠の血栓塞栓性合併症（例えば、胎児流産（fetal loss）を含む）；血栓形成傾向の血栓塞栓性の結果（例えば、V因子異常分子（Factor V Leiden）、およびホモシスチネニミア（homocystinenimia）；プロ血栓の結果および／または癌の合併症；人工表面上の血栓症の防止（例えば、ステント、血液オキシゲネーター、シャント、血管アクセスポート、血管移植、人工バルブなど）；凝固障害（例えば、汎発性血管内凝固症候群（DIC））；血液凝固症候群；血管組織修復アテローム硬化症、再狭窄および全身性感染症；転移および腫瘍インプランテーションの予防；糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎障害、および神経障害を含む）；炎症；虚血（例えば、血管閉塞、脳梗塞、卒中、および関連する脳血管疾患から生じる虚血）；カサバチ・メリット（Kasabach-Merritt syndrome）症候群；心房細動；血管拡張（例えば、拡張型心筋症、および心不全）；再狭窄（例えば、内因的または外因的のいずれかで誘発される動脈障害後）。

10

20

30

40

50

#### 【0433】

抗血小板剤として作用するのに加えて、本発明の化合物はまた、様々な他の設定において、有用性を見出すことができる。例えば、骨吸収（例えば、様々な骨粗鬆症疾患において経験するもの）のインヒビター、血管収縮性剤（例えば、肺血症または血液量減少ショックの場合において使用されるもの）として、平滑筋の弛緩のインヒビター（例えば、失禁の処置のためのもの）；または、交感神経の伝達が治療学的に有利である他の場合（例えば、痛覚またはニューロン組織再生）における場合を含む。P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>アンタゴニストについてのこれらのおよび多数の他の潜在的な有用性が、最近概説されている（Burnstock, G.およびWilliams, M.による, J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9；および、その中に示唆されているもの）。

#### 【0434】

本発明の化合物は加えて、診断剤およびアジュバントとして有用である。例えば、本発明の化合物は、分析用および生物学的な試験または注入の必要とされるなどの血小板を含有する分画された全血の反応性を維持するのに有用であり得る。加えて、本発明の化合物は、血管性手術（例えば、バイパス移植、動脈再構築、アテレクトミー、血管移植片、およびステントの開存性（patency）、臓器、組織、および細胞のインプラントおよび移植術を含む）と組み合わせて、血管の開存性を維持するのに有用であり得る。加えて、本発明の化合物は、介入性の循環器科または血管手術（例えば、バイパス移植、動脈再構築、アテレクトミー、血管移植片、およびステントの開存性（patency）、臓器、組織、および細胞のインプラントおよび移植術を含む）と組み合わせて、血管の開存性を維持するのに有用であり得る。

#### 【0435】

P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>アッセイ

結合アッセイ

膜結合アッセイ

膜結合アッセイを用いて、クローニングしたヒトP<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>レセプターと結合した[<sup>3</sup><sup>3</sup>P]2MeS-ADPのインヒビターを同定した。ヒトP<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>についての該cDNAクローンは、Incyte Pharmaceuticals社から得て、そしてその配列は確立された技術（使用する技術の概論として、Ausubel, F.らによる, Current Protocols in Molecular Biology 1995 John Wiley and Sons, NY, NYを参照）によって確認した。基本のコード配列をCDNA 3.1 (Invitrogen社)中にサブクローニングして、P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>発現構築物を与える。次いで、この構築物を、ヒト胚性腎臓セルラインHEK-293中にトランスフェクトし、そして安定な形質移入物をGenetcin<sup>®</sup>（登録商標）（G418スルフェート（sulfate）；Life Technologies社）中で選別した。いくつかのラインを結合活性についてスクリーニングし、そ

して更なる確認のために、1個(HEK293 49番)を選択した。膜は、細胞が80~90%の集密まで、1mg/mLのG418の存在下、DMEM/10%FBS内の150mm皿中で、HEK293 49番を増殖させることによって調製した。次いで、プレートを、冷(4°C)D-PBSを用いて2回洗浄し、そして細胞を10mL D-PBS中にスクラップすることによって収集した。細胞を遠心分離(1,000g、10分、4°C)によってペレットし、そして得られたペレットを溶解緩衝液(10mMトリス(7.4)、5mM MgCl<sub>2</sub> (Complete<sup>(登録商標)</sup> プロテアーゼインヒビターカクテル (Rocheカタログ番号1873580)を含有する; 製造主によって推奨されている通り)中に再懸濁した。次いで、該懸濁液をドウンス(Dounce)ホモジナイザー(10~15ストローク; B乳棒、氷上)中にホモジナイズし、そして該ホモジネートを4°Cで5分間、1,000gでスピンして、大きなデブリをペレットした。該上清を4°Cで1時間150,000gで遠心分離し、そして得られた膜ペレットを緩衝液B(15mM HEPES(7.4)、145mM NaCl、0.1mM MgCl<sub>2</sub>、5mM EDTA、5mM KCl)中に再懸濁し、そして使用するまで-70°Cで保存した。

## 【0436】

結合反応を、WGAフラッシュプレート(FlashPlate)(PerkinElmer Life Sciences, カタログ番号SMP105A)内、1%DMSOを含有する緩衝液B中、200μL容量(P2Y<sub>1</sub>レセプター(総タンパク質の5μg)(~45fmol)、0.5nM [<sup>3</sup><sup>3</sup>P]2MeS-ADP((PerkinElmer; 2,000 Ci/mmol)、および様々な濃度の被験化合物(通常、50μM~10pMの間)を含有する)で行なった。反応は、室温で1時間完結するために進行させ、次いで該水溶液を吸引した。プレートを封し、そして該プレートと結合した残留[<sup>3</sup><sup>3</sup>P]をシンチレーションカウントによって測定した。用量応答曲線(IC<sub>50</sub>)を、非線形回帰(XLFit, ID Business Solutions Ltd.)によってフィットさせ、そして結合定数(K<sub>i</sub>)を、チエング-プルソフ(Cheng-Prusoff)関係式(K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub> / (1 + L / K<sub>d</sub>))を用いて算出し、ここで、該P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>レセプターに対する2MeS-ADPについてのK<sub>d</sub>は、1.4nMであると測定された。

## 【0437】

通常、好ましい本発明の化合物(例えば、上記例中に開示する特定の化合物)は、該P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>結合アッセイにおいてK<sub>i</sub>が10μM以下を示すと同定され、その結果、これらの好ましい本発明の化合物はP<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>活性の特に有効な変性剤として実証される。より好ましい化合物は、K<sub>i</sub>が5μM以下であり、好ましくは1μM以下であり、より好ましくは0.5μM以下である。

## 【0438】

本発明の化合物は、互いに、または他の抗-血小板剤と組み合わせて使用することができる。加えて、本発明の化合物は、1個以上の以下の様々な他の治療学的な剤と組み合わせて使用することができる; 抗不整脈剤; 血圧降下剤および/または抗血栓溶解剤; カルシウムチャネルプロッカー(L-タイプおよびT-タイプ); 強心配糖体; 利尿剤; 鉱質コルチコイドレセプターアンタゴニスト; ホスホジエステラーゼインヒビター; コレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイ尔治療剤; 抗糖尿病剤; 抗うつ病剤; 抗炎症剤(ステロイド系および非ステロイド系); 抗骨粗鬆症剤; ホルモン補充療法; 経口避妊剤; 抗肥満剤; 抗不安症剤; 抗増殖剤; 抗腫瘍剤; 抗潰瘍および胃食道逆流症疾患の剤; 成長ホルモンおよび/または成長ホルモン分泌促進剤; 甲状腺擬似剤(例えば、甲状腺レセプターアンタゴニスト); 抗感染剤; 抗ウイルス剤; 抗細菌剤; および、抗真菌剤。

## 【0439】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗不整脈剤の例は、クラスI剤(例えば、プロパフェノン); クラスII剤(例えば、カルバジオール(carvadiol)およびプロプラノロール); クラスIII剤(例えば、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミリド、およびイブチリド); クラスIV剤(例えば、ジチタゼム(ditiazem)およびベラパミル); K<sup>+</sup>チャネルオーブナー(例えば、I<sub>Ac</sub> インヒビターおよびI<sub>Ku</sub> インヒビター)(例えば、米国特許出願公開番号20030022890)を含む。

## 【0440】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な血圧降下剤としては例えば、以下のものを含む：アルファアドレナリン作動性ブロッカー；ベータアドレナリン作動性ブロッカー；カルシウムチャンネルブロッカー（例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、およびミベフラジル(mybefradil)）；利尿薬（例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン(tricrynahfen)、クロルサリドン、フロセミド、ムソリミン(musolimine)、ブメタニド、トリアムトレネン(triamtrenene)、アミロライド、スピロノラクトン）；レニンインヒビター；ACEインヒビター（例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル(zofenopril)、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾブリル(cilazopril)、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル）；AT-1レセプターアンタゴニスト（例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン）；ETレセプターアンタゴニスト（例えば、シタキセンタン(sitaxsentan)、アトレセンタン(atrsentan)、および米国特許第5,612,359号および第6,043,265号中に開示されている化合物）；二重ET/AIIアンタゴニスト（例えば、WO 00/01389中に開示されている化合物）；中性エンドペプチダーゼ（NEP）インヒビター；バソペプシダーゼインヒビター（二重NEP-ACEインヒビター）（例えば、オマパトリラット(omapatrilat)、ゲモパトリラット(gemopatrilat)、およびナイトレート(nitrates)）；および、-ブロッカー（例えば、プロプラノロール(propanolol)、ナドロ(nadolol)、またはカルベジロール）。

## 【0441】

本明細書中に使用する用語：抗血小板剤（または、血小板阻害剤）とは、血小板の凝集、接着または顆粒分泌を阻害することによって、血小板の機能を阻害する剤を意味する。剤は、様々な公知の非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDS）（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート(mefenamate)、ドロキシカム(droxicam)、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、およびそれらの医薬的に許容し得る塩またはプロドラッグ）を含むが、これらに限定されない。NSAIDSのうち、アスピリン（アセチルサリチル酸またはASA）およびピロキシカムが好ましい。他の適当な血小板阻害剤としては、GPIIb/IIaブロッカー（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、インテグレリン(integrelin)）、トロンボキサン-A2-レセプター拮抗薬（例えば、イフェトロバン(ifetroban)）、トロンボキサン-A2-合成酵素インヒビター、ホスホジエステラーゼ-II（PDE-II）インヒビター（例えば、ジピリダモール、シロスタゾール）、およびPDE-Vインヒビター（例えば、シルデナフィル）、並びにそれらの医薬的に許容し得る塩またはプロドラッグを含む。

## 【0442】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗血小板剤の他の例は、アスピリンのあるなしで、ADP（アデノシン二リン酸）レセプター拮抗薬（例えば、P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>拮抗薬および他のP<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>拮抗薬を含む）を含む。好ましいP<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>レセプター拮抗薬物は、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル(Prasugrel)およびCS-747（これらの医薬的に許容し得る塩またはプロドラッグを含む）を含むが、これらに限定されない。クロピドグレルが、より一層好ましい剤である。

## 【0443】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗凝固剤（または、凝固阻害性インヒビター剤）の例は、ワルファリンおよびヘパリン（未分画ヘパリン（例えば、エノキサバリンおよびダルテパリン）、またはいずれかの商業的に入手可能な低分子量ヘパリン（例えば、LOVENOX<sup>(登録商標)</sup>）、合成五糖類、直接作用性のトロンビンインヒビター（例えば、ヒルジンおよびアルガトロバンを含む）、VIIa、IXa、Xa、もしくはXIa因子インヒビター（当該分野において知られる）を含む。

10

20

30

40

50

## 【0444】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗血栓性剤および/または抗血栓溶解剤の例は、以下のものを含む：組織プラスミノーゲンアクチベーター（天然物または組み換え物）、テネクテプラーゼ(tenecteplase)（TNK）およびラノテプラーゼ(nPA)；VIIa因子インヒビター；Xa因子インヒビター；XIa因子インヒビター；トロンピンインヒビター（例えば、ヒルジンおよびアルガトロバン）；PAI-1インヒビター（すなわち、組織プラスミノーゲンアクチベーターインヒビターの失活剤）；アルファ2-抗プラスミノーゲンインヒビター；ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、およびプロウロキナーゼ；並びに、アニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体。

10

## 【0445】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当なカルシウムチャンネルプロッカー（L-タイプまたはT-タイプ）の例は、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、およびミベフラジル(mybepradil)を含む。

## 【0446】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な強心配糖体の例は、ジギタリスおよびウアバインを含む。

## 【0447】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な強心配糖体の例は、以下のものを含む：クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド(bendroflumethiazide)、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェンクロルサリドン、フロセミド、ムソリミン(musolimine)、ブメタニド、トリアムトレネン(triamtrenene)、アミロライド、およびスピロノラクトン。

20

## 【0448】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な鉱質コルチコイドレセプター拮抗薬の例は、スピロノラクトンおよびエプリリノン(epirinone)を含む。

## 【0449】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当なコレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル療法の例は、HMG-CoA還元酵素インヒビター（例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104（例えば、イタバスタチン(itavastatin)、ニスバスタチン(nisvastatin)、またはニスバスタチン(nisbastatin)）、およびZD-4522（例えば、ロスバスタチン(rosuvastatin)、アタバスタチン(atavastatin)、またはビスバスタチン(visastatin)）；スクアレン合成酵素インヒビター；フィブラーート；胆汁酸捕捉剤（例えば、クエストラン(questran)）；ACATインヒビター；MTPインヒビター；リポキシゲナーゼインヒビター；コレステロール吸収インヒビター；並びに、コレステロールエステル移動タンパク質インヒビター（例えば、CP-529414）。

30

## 【0450】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗糖尿病剤の例は、以下のものを含む：ビグアナイド（例えば、メトホルミン）；グルコシダーゼインヒビター（例えば、アカルボース）；インスリン（例えば、インスリン分泌促進物質またはインスリン感作物質）；メグリチニド(meglitinide)（例えば、レパグリニド）；スルホニルウレア（例えば、グリメピリド(glimepiride)、グリブリド、およびグリビジド）；ビグアナイド/グリブリドの組み合わせ（例えば、グルコバーンス(glucovance)）；チオゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン）；PPAR-アルファ作用薬、PPAR-ガンマ作用薬、PPAR-アルファ/ガンマ二重作用薬、SGLT2インヒビター、脂肪酸結合タンパク質(aP2)のインヒビター（例えば、米国特許第6,548,529号中に開示）、グルカゴン-様ペプチド-1(GLP-1)、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DP4)インヒビター。

40

50

## 【0451】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗うつ剤の例は、ネファゾドンおよびセルトラリンを含む。

## 【0452】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗炎症剤の例は、プレドニゾン；デキサメタゾン；エンブレル(enbrel)；タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)インヒビター；シクロオキシゲナーゼインヒビター(例えば、NSAIDs、並びにCOX-1および/またはCOX-2インヒビター)；インドメタシン；イブプロフェン；ブリオキシカム(prioxicam)；ナプロキセン；セレコキシブ；および/または、ロフェコキシブを含む。

## 【0453】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗骨粗鬆症剤の例は、アレンドロネートおよびラロキシフェンを含む。

## 【0454】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当なホルモン補充療法の例は、エストロゲン(例えば、結合型エストロゲン)およびエストラジオールを含む。

## 【0455】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗肥満症剤の例は、オーリstatt、およびaP2インヒビター(例えば、米国特許第6,548,529号中に開示されているもの)を含む。

## 【0456】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗不安症剤の例は、ジアゼパム、口ラゼパム、ブスピロン、およびヒドロキシジンパモ酸を含む。

## 【0457】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗増殖性剤の例は、シクロスボリンA、パクリタキセル、アドリアマイシン、エピチオロン(epithilone)、シスプラチン、およびカルボプラチニンを含む。

## 【0458】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗潰瘍および胃食道逆流症疾患剤の例は、ファモチジン、ラニチジン、およびオメプラゾールを含む。

## 【0459】

上記の様々な他の治療学的な剤は、式Iの化合物と一緒に同じ剤形で、または異なる剤形で、当該分野またはPDRにおいて通常知られる用量およびレジメで、同じ剤形で使用することができる。

## 【0460】

本発明の化合物は、上記の剤の1個以上との相乗的な様式で作用して、十分な血栓溶解療法後に再閉塞を防止しおよび/または再灌流への時間を減少することができる。該本発明の化合物はまた、使用する該血栓溶解剤の用量を減少し、従って、潜在的な出血性の副作用を最少とすることができます。

## 【0461】

本発明の化合物はまた、標準的なまたは基準の化合物として(例えば、血小板ADPレセプターの阻害に関する試験またはアッセイにおける、質の標準またはコントロールとして)も有用である。該化合物は、商業的なキット(例えば、血小板ADPレセプターに関する医薬研究における使用のための)で供することができる。例えば、本発明の化合物は、未知の活性を有する化合物を、その公知の活性と比較するために、アッセイにおける基準として使用することができる。このことにより、実験者は、該アッセイを適当に行なうことができ、そして特に被験化合物が該基準化合物の誘導体である場合には、比較のための基準を供すると、確信するであろう。新規なアッセイまたはプロトコールを開発する場合には、本発明の化合物は、それらの有効性を試験するために使用することができる。

## 【0462】

10

20

30

40

50

該本発明の化合物はまた、血小板ADPレセプターが関与する診断学的なアッセイにおいて使用することもできる。例えば、未知の試料中のP2Y<sub>1</sub>の存在は、関連放射標識化合物を試料に加え、そして該P2Y<sub>1</sub>レセプターとの結合の大きさを測定することによって、決定することができる。

#### 【0463】

本発明はまた、製品をも包含する。本明細書中で使用する製品とは、キットおよびパッケージを含むが、これらに限定されないと意図する。本発明の製品は、以下のものを含む：(a) 第1容器；(b) 該第1容器中に存在する医薬組成物（ここで、該組成物は、第1の治療学的な剤（本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩形態を含む）を含む）；(c) 該医薬組成物は血栓塞栓性疾患（上で定義）の処置に使用することができる記載する、添付文書。別の実施態様において、該添付文書は、該医薬組成物が、血栓塞栓性疾患を処置するために、第2の治療学的な剤と組み合わせて（上で定義）使用することができる、と記載する。該製品は更に、(d) 第2の容器（ここでは、成分(a)および(b)は、該第2容器内に存在し、そして成分(c)は該第2容器の内部または外部に存在する）、を含む。該第1および第2の容器の内部に存在するとは、個々の容器がその境界内にその品目を保持することを意味する。

#### 【0464】

該第1容器は、医薬組成物を保持するのに使用するレセプタクル(receptacle)である。この容器は、製造し、保存し、船輸送し、および/または個別/パルクの販売のためであり得る。第1容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用）、または医薬製品を製造し、保持し、保存し、もしくは分配するのに使用するいずれかの他の容器を包含することを意図する。

#### 【0465】

該第2容器は、該第1容器、場合により添付文書を保持するのに使用するものである。該第2容器の例としては、ボックス（例えば、厚紙またはプラスチック）、木枠、ボール箱、バッグ（例えば、紙またはプラスチック製のバッグ）、小袋、および大袋を含む。該添付文書は、該第1容器の外側に、テープ、糊、ステープル、または他の添付方法で添付するか、あるいは該第1容器への添付のいずれかの物理学的な方法なしで、その内部に置くことができる。別法として、該添付文書は、該第2容器の外側上に置く。該第2容器の外側に置く場合には該、添付文書は、テープ、糊、ステープル、または別の添付方法で物理学的に添付することが好ましい。別法として、物理学的に添付することなく、該第2容器の外側に近接するか、または触れさせることができる。

#### 【0466】

該添付文書は、ラベル、タグ、マーカーなどであり、このものは、該第1容器の内部に存在する医薬組成物に関連する情報を記載する。記載する該情報は通常、製品が販売される地域を管理する法規機関（例えば、米国食品医薬品庁）によって決定される。好ましくは、該添付文書は具体的に、該医薬組成物は承認されているとの表示を記載する。該添付文書は、ヒトがその中にまたはその上に含まれる情報を読むことができるいずれかの物質から製造される。好ましくは、該添付文書は、印刷可能な物質（例えば、紙、プラスチック、厚紙、箔、接着-パック性(adhesive-backed)の紙もしくはプラスチックなど）（この上に、所望する情報を形成する（例えば、印刷し、または適用する））である。

#### 【0467】

##### （用量および製剤化）

本発明の化合物は、経口剤形（例えば、錠剤、カプセル剤（これらの各々は、徐放性または遅延型の製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤、および乳剤）で投与することができる。それらはまた、静脈内（ボーラスまたは注射）、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態でも投与することができる（すべて、製薬の分野における当業者にとってよく知られる剤形を用いる）。それらは単独で投与することができるが、しかし、通常、投与の選択した経路および標準的な薬務に基づいて選ばれた医薬的な担体と一緒に投与する。

10

20

30

40

50

## 【0468】

当然に、本発明の化合物についての投与レジメは、公知の因子、例えば特定の薬剤の薬力学的な性質、並びに投与の様式および経路；レシピエントの種類、年齢、性別、健康、医学的な病態、および体重；症状の性質および大きさ；同時処置の種類；処置の回数；投与の経路；患者の腎臓および肝臓の機能、並びに所望する効果に依存して変わる。医師または獣医師は、血栓塞栓性障害の進行を予防し、逆転し(counter)、または抑止するのに必要とされる薬物の有効な量を決定しそして処方することができる。

## 【0469】

一般的な指針によって、指図する効果のために使用する場合には、各活性成分の1日経口用量は、1日当たり約0.001～1000mg/体重kgの範囲であり、約0.01～100mg/体重kgの間が好ましく、約1.0～20mg/kg/日の間が最も好ましい。静脈内の場合には、最も好ましい用量は、一定の割合の注入の間で約1～約10mg/kg/分の範囲である。本発明の化合物は1回の1日用量で投与することができ、あるいは1日用量の総量を1日に2、3、または4回の分割量で投与することができる。

## 【0470】

本発明の化合物は、適当な鼻腔内ビヒクリの局所使用によるかまたは経皮皮膚パッチを用いる経皮経路によって、鼻腔内形態で投与することができる。経皮運搬システムの形態で投与する場合には、用量投与は当然に、用量レジメの間に中断するよりもむしろ連続的であり得る。

## 【0471】

該化合物は典型的に、投与の意図する形態に関して適当に選択した適当な医学的な希釈物、賦形剤または担体（本明細書中では、医薬的な担体とまとめて呼ぶ）（すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤など）（これは、通常の薬務と一致する）との混合物で投与する。

## 【0472】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与の場合には、活性薬物成分は、経口の非毒性の医薬的に許容し得る不活性担体（例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなど）と組み合わせることができ；液体形態での経口投与の場合には、該経口薬物成分は、いずれかの経口の非毒性の医薬的に許容し得る不活性担体（例えば、エタノール、グリセロール、水など）と組み合わせることができる。その上、所望するかまたは必要である場合には、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤をまた、混合物中に取り込むことができる。適当な結合剤としては例えば、デンプン、ゼラチン、天然糖類（例えば、グルコース、またはベータ-ラクトース、コーン甘味料、天然および合成のガム（例えば、アカシア、トラガント）、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど）を含む。これらの剤形において使用する滑沢剤としては例えば、オレイン酸ナトリウム、ステリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど）を含む。崩壊剤としては例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されない。

## 【0473】

本発明の化合物はまた、リポソーム運搬システムの形態（例えば、小単層ベシクル、大単層ベシクル、および多層ベシクル）で運搬することができる。リポソームは、様々なりン脂質（例えば、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリン）から生成することができる。

## 【0474】

本発明の化合物はまた、可溶性の高分子（例えば、標的可能な薬物担体）と結合することができる。該高分子としては例えば、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイール残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリシンを

10

20

30

40

50

含み得る。その上、本発明の化合物は、薬物の徐放を達成するのに有用な生分解性高分子のクラス（例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸の共重合体、ポリエプシロンカプロラクトン（polyepsilon caprolactone）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、および架橋または両親媒性のヒドロゲルのブロック共重合体）と結合することができる。

【0475】

投与に適当な剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり活性成分の約1ミリグラム～約100ミリグラムを含み得る。これらの医薬組成物において、活性成分は通常、該組成物の総重量基準で約0.5～95重量%の量で存在する。

【0476】

ゼラチンカプセル剤は、活性成分および粉末担体（例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸など）を含み得る。同様な希釈剤を用いて、圧縮錠剤を製造することができる。錠剤およびカプセル剤の両方を、徐放製品として製造することができて、数時間にわたって薬物の連続的な放出を与えることができる。圧縮錠剤は、いずれかの望まない味覚をマスクしそして空気から錠剤を防止するために糖衣コーティングまたはフィルムコーティングしたり、あるいは胃腸管中の選択的な崩壊のために腸溶コーティングすることができる。

【0477】

経口投与のための液体剤形は、患者の受け入れを増大するために着色剤および芳香剤を含み得る。

【0478】

通常、水、適当な油、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、関連する糖溶液およびグリコール（例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）は、非経口溶液の適当な担体である。非経口投与のための溶液としては、活性成分の水溶性塩、適当な安定化剤、および必要ならば緩衝物質を含み得る。抗酸化剤（例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸）の単独または組み合わせのいずれかは、適当な安定化剤である。クエン酸およびその塩、並びにナトリウムEDTAもまた使用する。加えて、非経口溶液は、保存剤（例えば、ベンザルコニウムクロリド、メチル-またはプロピル-パラベン、およびクロロブタノール）を含み得る。

【0479】

適当な医薬的な担体は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company（これは、この分野における標準的な教科書である）中に記載されている。

【0480】

本発明の化合物を他の抗凝固剤と組み合わせる場合には、例えば1日用量は、患者の体重のキログラム当たり、式Iの化合物の約0.1～100ミリグラム、および第2の抗凝固剤の約1～7.5ミリグラムであり得る。錠剤剤形の場合には、本発明の化合物は通常、用量単位当たり約5～10ミリグラムの量で存在し得て、そして該第2の抗凝固剤は用量単位当たり約1～5ミリグラムの量で存在し得る。

【0481】

本発明の化合物を他の抗血小板剤と組み合わせて投与する場合には、一般的な指針によつて典型的には、例えば1日用量は、患者の体重のキログラム当たり、本発明の化合物の約0.01～2.5ミリグラムおよび該抗血小板剤の約50～150ミリグラムであり、好みしくは本発明の化合物の約0.1～1ミリグラムおよび該抗血小板剤の約1～3ミリグラムであり得る。

【0482】

本発明の化合物を血栓溶解剤と組み合わせて投与する場合には、典型的には、1日用量は、患者の体重のキログラム当たり、本発明の化合物の約0.1～1ミリグラムであり得て、そして血栓溶解剤の場合には、単独で投与する場合には該血栓溶解剤の通常の用量は、本発明の化合物と一緒に投与する場合には、約70～80%だけ減少し得る。

【0483】

10

20

30

40

50

上記の第2の治療学的な薬剤の2個以上を本発明の化合物と一緒に投与する場合には、通常、典型的な1日用量および典型的な剤形中の各成分の量は、単独で投与する場合の該薬剤の通常の用量に対して、組み合わせて投与する場合には該治療学的な薬剤の相加的なまたは相乗的な効果の観点から減少することができる。

【0484】

特に1回用量単位として供する場合には、組み合わせた活性成分の間の化学的な相互作用の可能性が存在する。このために、本発明の化合物および第2の治療学的な薬剤を1回用量単位中で組み合わせる場合には、活性成分は1回用量単位中で組み合わせるが、該活性成分の間の物理学的な接触が最小となる（すなわち、減少する）ように、それらは製剤化する。例えば、1活性成分は腸溶であり得る。該活性成分の1つを腸溶とすることによって、そのものは組み合わせた活性成分の間の接触を最小とすることが可能となるだけではなく、そのものはまた、胃腸管中のこれらの成分の1つの放出をコントロールすることができ、その結果、これらの成分の1つは胃中では放出されず、むしろ腸中で放出される。該活性成分の1つはまた、胃腸管中で徐放を効果的とする物質を用いてコーティングすることができ、そしてまたこのことは組み合わせた活性成分の間での物理学的な接触を最小とするのに役立つ。その上、徐放成分を更に腸溶とことができ、その結果、この成分の放出は腸中でだけ起こる。更に別の方法は、該活性成分を分離するために、組み合わせ製品（ここでは、該1成分は徐放性および/または腸溶性放出の高分子を用いてコーティングし、そして他の成分はまた、高分子（例えば、低粘性グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）または当該分野において知られる他の適当な物質）を用いてコーティングする）の製剤化を含む。該高分子のコーティングは、他の成分との相互作用に対する別の障壁となるのに役立つ。

10

20

【0485】

1回投与形態でまたは別個の形態で投与する（同じ様式による同時ではない）場合に、本発明の組み合わせ製品の成分間の接触を最小とするこれらの方法並びに他の方法は、一旦本発明の開示を得た後には、当分野の当業者にとって容易に明白であろう。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																			
International Application No PCT/US2005/016422																			
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D231/50 C07D231/40 C07D213/40 C07D413/12 C07D401/12 C07D405/12 C07D417/12 C07D333/36 A61K31/444 A61P7/02																			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																			
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D																			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, BEILSTEIN Data, WPI Data																			
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 02/088090 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HALE, MICHAEL, ROBIN) 7 November 2002 (2002-11-07) claim 1; compounds II-29,30,39,40,48,54,58,59</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18,20, 24</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 03/007955 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED; HICKSON, IAN, DAVID; HAMMONDS, TI) 30 January 2003 (2003-01-30) page 88, lines 6-10; claim 5</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2004/038992 A1 (BEMIS GUY W ET AL) 26 February 2004 (2004-02-26) claim 1; compounds I-13,16-27</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18,20, 24</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 02/088090 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HALE, MICHAEL, ROBIN) 7 November 2002 (2002-11-07) claim 1; compounds II-29,30,39,40,48,54,58,59	1-18,20, 24	X	WO 03/007955 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED; HICKSON, IAN, DAVID; HAMMONDS, TI) 30 January 2003 (2003-01-30) page 88, lines 6-10; claim 5	1-18	X	US 2004/038992 A1 (BEMIS GUY W ET AL) 26 February 2004 (2004-02-26) claim 1; compounds I-13,16-27	1-18,20, 24		-/-	
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																	
X	WO 02/088090 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HALE, MICHAEL, ROBIN) 7 November 2002 (2002-11-07) claim 1; compounds II-29,30,39,40,48,54,58,59	1-18,20, 24																	
X	WO 03/007955 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED; HICKSON, IAN, DAVID; HAMMONDS, TI) 30 January 2003 (2003-01-30) page 88, lines 6-10; claim 5	1-18																	
X	US 2004/038992 A1 (BEMIS GUY W ET AL) 26 February 2004 (2004-02-26) claim 1; compounds I-13,16-27	1-18,20, 24																	
	-/-																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																			
° Special categories of cited documents : °° "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance °° "E" earlier document but published on or after the International filing date °° "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) °° "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means °° "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed																			
°° "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention °° "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone °° "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. °° "&" document member of the same patent family																			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report																	
16 August 2005		25/08/2005																	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Seelmann, I																	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No PCT/US2005/016422
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/013517 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; CAVICCHIOLI, MARCELLO; PEVARELLO, PAOLO; SALOM) 20 February 2003 (2003-02-20) claims 13,23; compounds 551,552,554,559,560,561,562 -----	1-18,20, 24
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 180 (P-1199), 9 May 1991 (1991-05-09) -& JP 03 039740 A (KONICA CORP), 20 February 1991 (1991-02-20) claim 2, page 35 abstract -----	1-18
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 170 (P-705), 20 May 1988 (1988-05-20) -& JP 62 280847 A (KONISHIROKU PHOTO IND CO LTD), 5 December 1987 (1987-12-05) claim 2k, page 8 (formula (7)), page 3 (formula III) abstract -----	1-18
X	WO 01/23358 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER; KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD; HIRAI,) 5 April 2001 (2001-04-05) claim 1; examples 400,406,408 -----	1-18
X	WO 2004/002481 A (NOVO NORDISK A/S; POLISETTI, DHARMA, RAO; KODRA, JANOS, TIBOR; LAU, JE) 8 January 2004 (2004-01-08) claim 1 -----	1-18,20, 24
A	WO 01/51490 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, REPRESENTED BY THE SEC) 19 July 2001 (2001-07-19) page 4, line 11 - page 6, line 3; claims 1,9 -----	1-25
A	WO 98/18430 A (THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL; BOYER, JOSE, L; HARDE) 7 May 1998 (1998-05-07) page 2, line 30 - page 3, line 10; table 1 -----	1-25
X	TAYLOR, E. C.; ET AL.: "Pteridines XIV." J. AM. CHEM. SOC., vol. 78, 1956, pages 210-213, XP002340698 compound VIII ----- -/-	1-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	al Application No
PCT/US2005/016422	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WISTEROWICZ, K.; ET AL.: "BADANIA NAD POCHODNYMI PYRAZYNY" ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, vol. 46, no. 2, 1989, pages 101-113, XP009052394 table 4; compounds LVII, LVIII -----	1-18,20, 24
X	RAJANARENDAR, E.; ET AL.: "Synthesis of isoxazolylpyrazolo'3,4-d'thiazoles and isoxazolylthiazolels and their antibacterial and antifungal activity" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY , 43B(1), 168-173 CODEN: IJSBDB; ISSN: 0376-4699, vol. 43B, 2004, pages 168-173, XP009052386 Compounds 2a-2e (Scheme I and Table I, 4a-4e) -----	1-18,20, 24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US2005/016422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02088090 A	07-11-2002	CA 2445357 A1		07-11-2002
		EP 1461334 A2		29-09-2004
		JP 2004538266 T		24-12-2004
		MX PA03009847 A		12-02-2004
		WO 02088090 A2		07-11-2002
		US 2003134888 A1		17-07-2003
WO 03007955 A	30-01-2003	WO 03007955 A2		30-01-2003
US 2004038992 A1	26-02-2004	AU 2003299472 A1		22-07-2004
		CA 2485429 A1		15-07-2004
		EP 1501829 A1		02-02-2005
		WO 2004058753 A1		15-07-2004
WO 03013517 A	20-02-2003	BR 0211742 A		24-08-2004
		CA 2455631 A1		20-02-2003
		CN 1549714 A		24-11-2004
		CZ 20040168 A3		12-05-2004
		WO 03013517 A1		20-02-2003
		EP 1435948 A1		14-07-2004
		JP 2005501073 T		13-01-2005
		MX PA04000920 A		02-04-2004
		US 2005059657 A1		17-03-2005
		ZA 200400347 A		17-01-2005
JP 03039740 A	20-02-1991	NONE		
JP 62280847 A	05-12-1987	NONE		
WO 0123358 A	05-04-2001	WO 0123358 A1		05-04-2001
WO 2004002481 A	08-01-2004	AU 2002349299 A1		17-06-2003
		AU 2003243921 A1		19-01-2004
		BR 0312023 A		22-03-2005
		CA 2488642 A1		08-01-2004
		WO 03047626 A1		12-06-2003
		WO 2004002481 A1		08-01-2004
		EP 1453541 A1		08-09-2004
		EP 1531815 A1		25-05-2005
		US 2003138416 A1		24-07-2003
		US 2004122235 A1		24-06-2004
WO 0151490 A	19-07-2001	AU 3091301 A		24-07-2001
		CA 2397366 A1		19-07-2001
		EP 1252160 A1		30-10-2002
		WO 0151490 A1		19-07-2001
WO 9818430 A	07-05-1998	AU 5584698 A		22-05-1998
		CA 2241687 A1		07-05-1998
		EP 0929218 A2		21-07-1999
		JP 2001504097 T		27-03-2001
		WO 9818430 A2		07-05-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	4 H 0 0 6
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	4 H 0 4 8
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	4 H 0 5 0
<b>C 0 7 D 413/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/12	
<b>C 0 7 D 407/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 407/12	
<b>A 6 1 K 31/443 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/443	
<b>C 0 7 D 417/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 417/12	
<b>C 0 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/14	
<b>C 0 7 D 409/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 409/12	
<b>A 6 1 K 31/4436 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4436	
<b>C 0 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 405/12	
<b>A 6 1 K 31/4433 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4433	
<b>A 6 1 K 31/538 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/538	
<b>C 0 7 D 405/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 405/14	
<b>C 0 7 D 409/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 409/14	
<b>C 0 7 D 237/22 (2006.01)</b>	C 0 7 D 237/22	
<b>A 6 1 K 31/50 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/50	
<b>C 0 7 D 333/36 (2006.01)</b>	C 0 7 D 333/36	
<b>A 6 1 K 31/381 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/381	
<b>C 0 7 D 213/89 (2006.01)</b>	C 0 7 D 213/89	
<b>A 6 1 K 31/4425 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4425	
<b>A 6 1 K 31/661 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/661	
<b>A 6 1 K 31/69 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/69	
<b>A 6 1 K 31/17 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/17	
<b>A 6 1 P 7/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/02	
<b>A 6 1 P 9/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/04	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 1
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>C 0 7 C 275/36 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>C 0 7 C 275/40 (2006.01)</b>	C 0 7 C 275/36	
<b>C 0 7 C 275/34 (2006.01)</b>	C 0 7 C 275/40	
<b>C 0 7 C 275/42 (2006.01)</b>	C 0 7 C 275/34	
<b>C 0 7 F 9/58 (2006.01)</b>	C 0 7 C 275/42	
<b>C 0 7 F 5/04 (2006.01)</b>	C 0 7 F 9/58	Z
	C 0 7 F 5/04	C

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100138900

弁理士 新田 昌宏

(72)発明者 ハングアン・ジェイ・チャオ

